Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 191 del 17 agosto 1989 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 17 agosto 1989** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 59

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 19 maggio 1989.

Istruzioni sulla utilizzazione delle procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, nonché sulle documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione, anche secondo la procedura nazionale.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 19 maggio 1989.

Istruzioni sulla utilizzazione delle procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali nonché sulle documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione, anche secondo la procedura nazionale.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visti gli articoli 161 e seguenti del testo unico delle leggi sanitarie approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265 e successive modificazioni;

Visto il regolamento sulle specialità medicinali approvato con regio decreto 3 marzo 1927, n. 478;

Vista la legge 13 marzo 1958, n. 296;

Visto l'art. 6 della legge 23 dicembre 1978, n. 833;

Visto l'art. 19, comma 7, lettera *a)* della legge 11 marzo 1988, n. 67;

Visto il proprio decreto 3 gennaio 1986, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 40 del 18 febbraio 1986, con il quale, fra l'altro, sono state fornite istruzioni per la utilizzazione della procedura «multistato» di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano prevista dalla direttiva 83/570/CEE, e sono state indicate le documentazioni tecnico-scientifiche da produrre a corredo di ogni domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, anche se presentata secondo l'ordinaria procedura nazionale;

Rilevato che le disposizioni del predetto decreto ministeriale facevano rinvio alle istruzioni contenute in un documento del Comitato per le specialità medicinali della Comunità economica europea (intitolato «Avviso ai richiedenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali negli stati membri della Comunità europea, sull'impiego della nuova procedura «multi-stato» istituita con la direttiva del Consiglio 83/570/CEE»), allegato allo stesso decreto;

Considerato che il Comitato per le specialità medicinali della Comunità economica europea ha redatto una versione aggiornata del predetto documento dal titolo «Notice to applicants for marketing authorizations for medicinal products for human use in the Member States of the European Community» (III/118/87-EN);

Ravvisata, conseguentemente, l'opportunità di diffondere il nuovo testo comunitario e di adeguare ad esso le disposizioni del ricordato decreto ministeriale 3 gennaio 1986;

Decreta:

Art. 1.

1. Chi intende avvalersi della procedura «multistato» di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, di cui agli articoli 9 e seguenti della direttiva 75/319/CEE, come modificati dalla direttiva 83/570/CEE, deve attenersi alle istruzioni contenute nel capitolo I e negli allegati I e II del documento accluso al presente decreto («Avviso ai richiedenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali negli Stati membri della Comunità europea»).

Art. 2.

1. Ferme restando le disposizioni contenute nel decreto ministeriale 28 aprile 1988, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 107 del 9 maggio 1988, le istruzioni contenute nel Capitolo I, paragrafi 2 e 4, e negli allegati I e II dell'«Avviso» accluso al presente decreto si applicano, altresì, a tutte le domande volte ad ottenere, secondo la procedura nazionale, l'autorizzazione all'immissione in commercio (registrazione) di specialità medicinali per uso umano;

2. I competenti uffici ed organi del Ministero della Sanità, nel valutare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, terranno conto, oltreché delle disposizioni delle direttive CEE 65/65, 75/318, 75/319 e successive modificazioni e integrazioni, delle note esplicative comunitarie relative all'esecuzione di prove sperimentali sulle specialità medicinali elencate nel Capitolo III, paragrafo 3, lettere *a)* e *b)* dell'«Avviso» allegato al presente decreto. Delle linee guida elencate nel medesimo paragrafo alla lettera *c)* e di eventuali ulteriori note esplicative adottate dalla Comunità economica europea gli uffici ed organi ministeriali ne terranno conto successivamente alla loro pubblicazione.

Art. 3.

1. Nelle ipotesi previste dalla direttiva 87/22/CEE, richiamata dall'art. 5 del citato decreto 28 aprile 1988, si applicano le istruzioni contenute nel Capitolo II dell'«Avviso» allegato al presente decreto.

2. Il presente decreto, che sostituisce integralmente il decreto ministeriale 3 gennaio 1986, richiamato nelle premesse, entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, addì 19 maggio 1989

Il Ministro: DONAT-CATTIN

ALLEGATO

AVVISO

AI RICHIEDENTI DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI SPECIALITÀ MEDICINALI NEGLI STATI MEMBRI DELLA COMUNITÀ EUROPEA

Il presente testo riporta la versione italiana dei tre capitoli e degli allegati costituenti il documento «Notice to applicants for marketing authorizations for medicinal products for human use in the Member States of the European Community»(III/118/87EU), preparato dal Comitato per le specialità medicinali della Comunità Economica Europea (gennaio 1989).

Va tenuto presente che il modello standard per la presentazione del dossier (Allegato I) e la guida alla preparazione delle relazioni dell'esperto (Allegato II) sono stati accettati dagli Stati membri sia per le domande di registrazione inoltrate secondo le procedure della Comunità, sia per quelle inoltrate esclusivamente secondo le procedure nazionali.

Nel testo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è indicata con la sigla «AIC», il Comitato per le specialità medicinali (previsto dall'art. 9 della direttiva 75/319/CEE e successive modificazioni) con la sigla «CSM».

CAPITOLO I

LA PROCEDURA «MULTISTATO» (Direttiva 83/570/CEE)

1. Finalità e scopo della nuova procedura multistato

Le disposizioni giuridiche che disciplinano la nuova procedura «multistato» figurano nel Capitolo III della Direttiva 75/ 319/CEE, modificata dalla Direttiva 83/570/CEE. Se necessario, la documentazione allegata alla domanda dovrà essere aggiornata per renderla conforme alle norme vigenti al momento del suo inoltro.

Lo scopo principale della procedura multistato è quello di rendere più facile, per chi abbia già ottenuto un'AIC in uno degli Stati membri, ottenerne l'estensione in due o più degli altri Stati membri per il prodotto in questione. Sulla base della stessa documentazione completa e tenendo nel debito conto l'AIC concessa inizialmente dal primo Stato membro, le competenti autorità degli Stati membri cui è rivolta la domanda hanno 120 giorni di tempo per rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto nel loro Paese o per presentare obiezioni motivate. Qualora vengano presentate una o più obiezioni il problema è deferito al CSM che esamina i motivi di tali obiezioni nonchè qualunque spiegazione, scritta o orale, fornita dal richiedente prima di emettere il proprio parere motivato, di norma entro un termine di 60 giorni.

Tale parere è trasmesso agli Stati membri interessati, e viene comunicato altresì al richiedente l'autorizzazione. Gli Stati membri dispongono di ulteriori 60 giorni per prendere le loro decisioni in rapporto al parere del Comitato e per informarne il CSM. Per alcune categorie di specialità medicinali non è possibile far ricorso alla procedura in questione perchè tali prodotti non rientrano nella sfera d'applicazione delle direttive comunitarie: è il caso di vaccini, tossine, sieri, specialità medicinali a base di sangue umano o plasma, isotopi radioattivi e prodotti omeopatici (Articolo 34 della Direttiva 75/319/CEE). Il 4 gennaio 1988 sono state avanzate dalla Commissione alcune proposte per estendere la portata delle direttive anche a tali prodotti (COM(87)697, Gazz. Uff. CE C 36 dell'8.2.88). Tre di tali proposte di direttiva sono state approvate dal Consiglio delle Comunità Europee il 3 maggio 1989.

Inoltre, la domanda di AIC con la procedura «multistato» deve riferirsi ad una specialità medicinale autorizzata da uno Stato membro conformemente ai criteri stabiliti dalle direttive comunitarie. Le specialità medicinali commercializzate in base a delle precedenti normative nazionali esulano quindi dall'ambito delle nuove procedure a meno che le loro caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia siano state riesaminate conformemente all'articolo 39 della direttiva 75/319/CEE.

2. Domande di AIC per nuove specialità medicinali e domande semplificate (1)

La procedura «multistato» puo venir utilizzata non solo per le richieste relative a nuove specialità medicinali, ma anche per le domande semplificate inoltrate in base a quanto disposto dal punto 8 dell'Articolo 4 della Direttiva 65/65/CEE. Le normative che regolano l'inoltro di domande semplificate sono state modificate dalla Direttiva del Consiglio 87/21/CEE entrata in vigore il 1° luglio 1987. Queste nuove normative riguardano sia le domande inoltrate secondo la procedura multistato, sia quelle inoltrate secondo le procedure nazionali.

Sono sempre richiesti un dossier completo chimico, farmaceutico e biologico e le 3 relazioni dell'esperto. Non è necessario che un richiedente inoltri i risultati delle prove tossicofarmacologiche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che la specialità medicinale per cui fa domanda è essenzialmente simile ad un altro prodotto che è stato autorizzato nell'ambito della Comunità, conformemente alle normative comunitarie vigenti per un periodo specificato, e che viene commercializzato nello Stato membro o negli Stati membri ai quali viene inoltrata la domanda. Tuttavia, in tali casi, le notizie fondamentali devono essere fornite per esteso con la domanda. Se del caso, le relazioni degli esperti possono essere presentate in forma ridotta, purchè venga valutata criticamente la similitudine essenziale dei prodotti. Nel caso delle domande multistato, il «prodotto simile» deve essere commercializzato in tutti gli Stati membri cui si riferisce la domanda. Per l'applicazione di tale norma, è considerata essenzialmente simile ad un'altra la specialità medicinale che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi e la stessa forma farmaceutica e, se necessario, la cui bioequivalenza con la prima sia stata dimostrata da adeguati studi di biodisponibilità effettuati in conformità ai principi stabiliti nell'Allegato X alla Raccomandazione del Consiglio 87/176/CEE del 9/2/87 (vedi anche l'Allegato alla Direttiva 75/318/CEE modificata, Parte III, Capitolo II A, paragrafo 5). Questi elementi devono essere ampiamente discussi nelle relative relazioni dell'esperto.

Il periodo specificato dopo il quale non è più necessario che il richiedente fornisca i risultati delle prove farmacotossicologiche e delle sperimentazioni cliniche è:

— nel caso di specialità medicinali derivate dalla biotecnologia e di alta tecnologia sulle quali il CSM abbia dato un parere ai sensi della procedura descritta nel Capitolo II di questo avviso, 10 anni dalla data della prima AIC nazionale nell'ambito della Comunità;

— nel caso di altre specialità medicinali, 6 anni dalla data della prima AIC nazionale nell'ambito della Comunità. Tuttavia questo periodo di 6 anni può venire esteso a 10 anni dagli Stati membri (vedi cap III per ulteriori informazioni su questo punto).

È da sottolineare che questi periodi non pregiudicano i diritti brevettuali del fabbricante del prodotto originale. Tutte le domande di AIC inoltrate prima della scadenza dei periodi suddetti devono essere complete tranne nei casi in cui:

1) la specialità medicinale sia *essenzialmente simile* ad un prodotto autorizzato nel Paese interessato dalla domanda, ed il responsabile della immissione in commercio della specialità medicinale originale abbia consentito ad uno specifico richiedente successivo di fare riferimento alle informazioni contenute nel dossier depositato;

2) attraverso *riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata* presentata in conformità al secondo paragrafo dell'articolo 1 della Direttiva 75/318.CEE, si dimostri che il componente o i componenti della specialità medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano un'efficacia riconosciuta ed un livello di sicurezza accettabile. In questi casi deve essere fornita l'intera pubblicazione o documento (con le dovute traduzioni) e, se necessario, devono essere preparate relazioni sui singoli studi e le relative tabelle cliniche. La letteratura scientifica pubblicata comprende le riviste, i libri e gli articoli di pubblico dominio generalmente disponibili. Inoltre le relazioni dell'esperto devono riportare chiaramente le motivazioni per l'uso di riferimenti pubblicati alle condizioni di cui alla Direttiva 75/319/CEE;

3) ai dettagliati riferimenti alla letteratura pubblicata (vedi sopra) si *aggiungano appropriati studi integrativi*. Comunque, se la specialità medicinale è destinata ad un uso terapeutico diverso da quello delle altre specialità medicinali commercializzate, o deve essere somministrata per differenti vie, in differenti dosaggi o in differenti forme farmaceutiche, può essere necessario fornire il risultato di studi farmacotossicologici e/o di sperimentazioni cliniche appropriati (2).

Nel caso di nuove specialità medicinali che contengano costituenti noti mai usati in combinazione a scopi terapeutici, devono essere forniti i risultati delle prove farmacotossicologiche e delle sperimentazioni cliniche relative all'associazione, che devono essere discussi nelle relazioni dell'esperto, ma non è necessario fornire la documentazione relativa ai singoli componenti.

---

(1) Le regole descritte in questa sezione saranno applicabili in Grecia, Spagna e Portogallo dal 1° gennaio 1992 al più tardi. Nel frattempo, saranno validi i provvedimenti non modificati di cui alla Direttiva 65 65 CEE, per Grecia e Spagna: vedi Gazz. Uff. della Comunità Europea No.22 del 9.2.65. Per il Portogallo vedi pag. 9 del presente «Avviso».

(2) Vedi art. 2, comma 5, D.M. 28.4.1988, G.U. 107 del 9-5-1988.

Il fatto che un certo costituente sia ben noto in uno Stato membro non significa necessariamente che lo sia in tutti gli altri Stati membri. Alcuni Stati membri possono non avere esperienza relativa all'impiego medico del costituente e quindi può essere richiesta la documentazione completa.

3. Inoltro della domanda «multistato»

In primo luogo, il richiedente deve contattare le autorità competenti dello Stato membro che ha concesso l'autorizzazione iniziale per quanto riguarda tutte le aggiunte apportate al dossier originale, al fine di aggiornarlo ed ottenere il loro accordo su queste integrazioni. Queste autorità possono domandare che il richiedente fornisca le informazioni ed i documenti necessari per controllare l'identità del fascicolo presentato secondo la procedura multistato con quello sulla base del quale hanno preso la loro decisione.

Il responsabile della immissione in commercio di una specialità medicinale inoltra le domande direttamente alle autorità competenti di ciascuno dei due o più Stati membri interessati, facendo riferimento alla procedura prevista dal Capitolo III della Direttiva 75/319/CEE, modificata dalla Direttiva 83/570/CEE.

Si considera inappropriato l'inoltro della domanda in alcuni Stati membri secondo la procedura «multistato» quando la stessa domanda venga contemporaneamente inoltrata in altri Stati membri secondo la procedura nazionale. Si sollecitano quindi i richiedenti ad includere nella procedura multistato tutti gli Stati membri interessati alla domanda. (tranne il Portogallo fino al 1991).

Ogni domanda dovrà essere corredata dai documenti di cui agli articoli 4, 4(a) e 4(b) della Direttiva 65/65/CEE.

Il richiedente dovrà anche attestare che ogni dossier è identico a quello accettato inizialmente dal primo Stato membro o, se necessario, specificare le documentazioni aggiunte o le modifiche eseguite.

Si raccomanda di usare la stessa denominazione commerciale della specialità medicinale in tutta la Comunità, salvo valida giustificazione.

Il richiedente dovrà inoltre indicare se in qualsiasi altro Stato membro sia stata inoltrata, ed eventualmente accolta, una domanda per l'immissione in commercio della specialità medicinale in questione secondo la procedura nazionale.

Il richiedente notifica al segretariato del CSM l'inoltro di una domanda «multistato» indicando gli Stati membri interessati e le date nelle quali i dossier sono stati loro inviati, e trasmette inoltre al CSM una copia dell'autorizzazione rilasciata dal primo Stato membro corredata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato da tale Stato (articolo 4b, Direttiva 65/65/CEE).

Non appena tutti gli Stati membri interessati abbiano confermato di aver ricevuto la domanda, il segretariato notifica ad essi ed al richiedente la data d'inizio del periodo di 120 giorni di cui all'articolo 9(3) della Direttiva 75/319/CEE modificata.

La tassa di registrazione nazionale deve essere pagata secondo le norme dello Stato membro interessato.

In conformità all'articolo 13 della Direttiva 75/319/CEE modificata, non appena viene inoltrata una domanda «multistato» le autorità competenti dello Stato membro che ha accolto la domanda iniziale dovranno trasmettere una copia di ogni rapporto di valutazione relativo al prodotto in questione agli Stati membri interessati. Si raccomanda quindi vivamente a coloro che presentano una domanda «multistato» di mettersi tempestivamente in contatto con tali autorità affinchè esse garantiscano la disponibilità delle traduzioni del rapporto di valutazione eventualmente necessarie, in una o più lingue accettate dai paesi interessati dalla richiesta, nel momento in cui si inoltra formalmente la domanda stessa.

È previsto che il richiedente assuma l'onere del pagamento della traduzione del rapporto di valutazione necessario per l'esame della sua domanda. Per ridurre al minimo tali spese, tutte le autorità competenti si sono dichiarate disposte ad accettare una versione inglese dei rapporti ufficiali di valutazione, qualora questi ultimi non siano disponibili nelle rispettive lingue nazionali.

La procedura multistato inizia con l'inoltro di una domanda da parte del titolare della prima autorizzazione. Per maggiore praticità, il coordinamento delle obiezioni e delle risposte sarà affidato ad uno specifico ufficio della Società. Devono essere indicate fin dall'inizio le Società che saranno titolari delle autorizzazioni secondo la procedura.

4. Presentazione della domanda «multistato»

a. *Ordine di presentazione e contenuto del dossier*

Indicazioni particolareggiate sulla forma di presentazione delle differenti sezioni di una domanda «multistato» sono fornite nell'allegato I. Tali indicazioni sono state preparate ed accettate di concerto con le autorità competenti di tutti gli Stati membri nell'intento di agevolare l'esame delle richieste stesse. Nella Parte IV, documentazione clinica, possono essere richieste dagli Stati membri le schede cliniche individuali, che dovrebbero quindi essere disponibili. Tali schede possono essere richieste durante la valutazione o al momento dell'inoltro.

b. *Relazioni degli esperti*

Conformemente all'articolo 2 della direttiva 75/319/CEE, la parte farmaceutica, quella farmacotossicologica e quella clinica del dossier completo devono comprendere, ciascuna, una relazione degli esperti. È importante far notare che una relazione dell'esperto ben preparata agevola notevolmente l'esame critico del dossier da parte delle autorità competenti e contribuisce così ad un celere disbrigo delle domande. Per queste ragioni è opportuno curare in modo particolare la preparazione di dette relazioni, seguendo le indicazioni fornite nell'Allegato II.

Qualora esistano linee guida comunitarie per l'esecuzione di prove e sperimentazioni su una specialità medicinale, l'esperto ne dovrebbe tener conto nel predisporre la relazione discutendo e giustificando ogni scostamento da tali linee guida. Un elenco delle linee guida attualmente disponibili figura nel Capitolo III, sezione 3 del presente avviso.

c. *Riassunti del dossier*

Qualora lo Stato membro a cui è stata presentata la domanda esiga, oltre alla copia del dossier completo, anche la presentazione di copie aggiuntive dei riassunti del dossier stesso, queste ultime devono comprendere almeno le informazioni contenute nella Parte I della domanda «Riassunto del dossier, cioè i dati amministrativi e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (articolo 4(a), Direttiva 65/65/CEE)» modificata, le relazioni degli esperti e le tabelle concernenti le tre parti del dossier: farmaceutica, farmacotossicologica e clinica (vedi Allegato I).

d. *Numero di copie e lingue accettate*

Quanto richiesto dall'articolo 4.9 della Direttiva 65/65/CEE modificata, cioè un riassunto delle caratteristiche del prodotto, campioni o esemplari del prodotto come si presenta per la vendita, e il foglio illustrativo, se previsto, devono essere tradotti nella/e lingua/e nazionale/i dello Stato membro interessato dalla domanda. Le informazioni riguardanti il numero di copie della domanda da presentare alle autorità di ogni Stato membro e le lingue in cui tale domanda andrà redatta figurano nella tabella che segue. In alcuni casi eccezionali le autorità potranno richiedere ulteriori copie della domanda.

e. *Campioni*

Conformemente all'art. 4, secondo capoverso, punto 9 della direttiva 65/65/CEE modificata, in ogni dossier completo presentato andrà inserito un campione o esemplare della confezione destinata alla vendita della specialità in questione, insieme con un foglio illustrativo, qualora sia previsto nella specialità stessa.

Inoltre, per l'applicazione pratica di quanto stabilito dall'articolo 4 della direttiva 75/319/CEE, in Belgio, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Spagna, Paesi Bassi e Portogallo è previsto che campioni dei principi attivi e del prodotto finito vengano forniti sistematicamente alle competenti autorità secondo le modalità stabilite nella tabella che segue. In altri casi i campioni devono essere forniti su richiesta delle autorità competenti.

f. *Domande che interessano il Portogallo*

A norma dei termini dell'Atto di Adesione, il Portogallo non è tenuto ad adottare le Direttive del Consiglio 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 78/25/CEE e 83/570/CEE fino al 1° gennaio 1991.

Fino ad indicazione contraria delle autorità portoghesi, le domande per commercializzare una specialità medicinale in Portogallo dovrebbero essere quindi inoltrate conformemente alle procedure nazionali, e la procedura multistato non deve essere usata.

Tuttavia le autorità portoghesi hanno indicato che accetteranno le domande presentate conformemente al formato standard della Comunità descritto in questo Avviso ai richiedenti. Sono richiesti due fascicoli completi e 4 riassunti aggiuntivi. Di norma queste informazioni dovranno essere in lingua portoghese. Tuttavia, la documentazione per le Parti II (Farmaceutica), III (Farmacotossicologica), IV (Clinica) può essere presentata in inglese o francese purché sia accompagnata da un riassunto preciso e dettagliato in portoghese contenente, in particolare, riferimenti alle pagine relative ai dati in questione.

TABELLA: Numero di copie e lingue accettate

	BE	DK	DE	GR	SP	FR	IR	IT	LX	NL	PO	UK	CSM
I. NUMERO DI COPIE													
Fascicoli completi	1 (1)	1	4	1	2 (2)	2 (2)	1	2	1	2 (1)	2	3	1
Parte II: Farmaceutica	+2	—	—	—	+3	+3 (5)	—	—	+2	+1 (5)	+1	+17	—
Riassunti aggiuntivi, cioè Parti I e V	5	1	10	5	12	50	3	10	1	4	4	—	2
Osservazioni unificate	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
II. LINGUE													
GENERALMENTE	FR o NL	DK	DE	GR	SP	FR	EN	IT	FR	NL	PO	EN	EN o FR
Altre lingue accettate per:													
Parte II: Farmaceutica	EN o DE	EN	EN	EN	SP	EN	EN	EN o FR	EN o DE	EN FR DE	EN o FR	EN	EN o FR
Parte III: Farmacotossicologica Parte IV: Clinica	EN o DE	EN	EN	EN	EN (3) o FR	EN (3)	EN	EN o FR	EN o DE	EN FR DE	EN (3) o FR	EN	EN o FR
Riassunti (incluse le Relazioni degli Esperti)	EN	EN	EN (4)	EN	SP	FR	EN	EN o FR	EN o DE	EN FR DE	PO	EN	EN o FR

(1) Ulteriori copie richieste della Parte IV (A) Farmacologia Clinica - una per NL, due per BE.
(2) Ulteriori copie richieste della Parte III Tossicologia - una per FR, una per SP.
(3) Per GR, SP, FR, PO tutti gli studi o sperimentazioni sono accettati nell'altra lingua menzionata se accompagnati, in lingua nazionale, da un riassunto molto preciso e dettagliato, con particolari riferimenti alle pagine che contengono i dati in questione.
(4) È preferito l'inoltro in tedesco di questi riassunti.
(5) Per le domande di concertazione sono richieste copie addizionali (8 per la Francia, 1 per l'Olanda).

	BE	SP	GR	IRL	IT	LUX	NL	PO
III. NUMERO DI CAMPIONI								
Prodotto finito	1*	X	X	X	3*	X	X	2*
Tutti i principi attivi			X	X		X	X	X
Solo principi attivi per cui il richiedente ha inserito una monografia	2X	X						
Eccipienti per i quali il richiedente non ha inserito una monografia	2X	X					X	X

NOTE:

* = Il numero appropriato di campioni dovrebbe essere fornito nella forma in cui si presenta il prodotto in commercio.
X = Negli altri casi il campione o i campioni devono essere forniti in quantità sufficiente a permetterne un esame completo e la verifica dei metodi di controllo usati dai produttori.
Negli altri Stati membri (DK, DE, FR, UK) i campioni non devono essere forniti quando si richiede l'AIC, ma solo su richiesta delle autorità competenti.

In accordo con l'articolo 12 della Direttiva 65/65/CEE, tutte le decisioni relative al decreto di autorizzazione alla immissione in commercio devono essere pubblicate. Il nome e l'indirizzo del Giornale Ufficiale in ciascuno Stato membro sono riportati qui di seguito.

BELGIO	*Moniteur Belge* Rue de Louvain, 4042, B1000 Brussels
DANIMARCA	*Statstidende* Otto Monsteds Gade 3, DK1571, Kobenhavn
GERMANIA	*Bendesanzeiger VerlagGmbH* Postfach 10 80 06, D5000 Köln
FRANCIA	*Journal Officiel del la Republique Française* 26, Rue Desaix, F75727 Paris
GRECIA	*Ephimeris Kyvernisseos Ellinikis Dimokratias* (Gazzetta Ufficiale, Pubblicazioni Governative) Kapodistriou 34, Athens
IRLANDA	*Iris Oificùil, Stationery Office* Bishop Street, Dublin 8
ITALIA	*Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato Piazza G. Verdi 10, I 00198 Roma
LUSSEMBURGO	*Mémorial* Service Central de Législation Rue du Marché aux Herbes, Luxembourg
PAESI BASSI	*Nederlandse Staatscourant* Postbus 20014, NL2500 EA Den Haag
REGNO UNITO	*The London Gazette* HMSO Publications Centre 51, Nine Elms Lane, London SW8 2DR

5. Casi in cui è richiesto un parere del CSM

Come si è già accennato, il parere del CSM non è richiesto se nessuno Stato membro presenta obiezioni motivate durante il periodo di 120 giorni concesso per l'esame delle domande a livello nazionale. In tal caso, si considera che ciascuno degli Stati membri interessati abbia concesso l'autorizzazione alla immissione in commercio.

Qualora, tuttavia, uno o più degli Stati membri interessati presentino obiezioni motivate alla domanda entro 120 giorni, tali obiezioni sono notificate in modo formale al richiedente dalle autorità interessate e la questione viene deferita al CSM perchè esprima un parere. In tal caso il richiedente, dopo aver ricevuto le obiezioni motivate formulate da uno Stato membro, deve inviare quanto prima al segretariato del Comitato una copia completa del dossier con 2 riassunti del fascicolo. Si suggerisce, soprattutto se il fascicolo è voluminoso, di contattare prima il segretariato per predisporre il ricevimento dei documenti. Inoltre, dovrebbe essere direttamente spedita ad ognuna delle autorità competenti non direttamente interessate dalla domanda, una copia del riassunto del fascicolo. Anche se il dossier completo può essere presentato in inglese o francese, il lavoro del Comitato risulterebbe enormemente agevolato se le copie dei riassunti fossero rese disponibili tanto in inglese quanto in francese. Contemporaneamente le copie di eventuali rapporti di valutazione saranno distribuite a tutti gli Stati membri ed al segretariato.

Il Comitato dovrà fornire il proprio parere entro 60 giorni dalla data in cui la questione è stata ed esso deferita. I 60 giorni concessi perchè il CSM esamini la domanda inizieranno da quando tutti gli interessati avranno ricevuto la documentazione ulteriore (per i particolari vedi «Iter procedurale della domanda multistato al CSM»). I richiedenti dovrebbero mettersi in contatto con lo Stato membro di origine in merito alle obiezioni raccolte, alle osservazioni e informazioni proposte per rispondere a queste obiezioni, al periodo di tempo necessario a preparare le risposte, alla necessità di una audizione e, in questo caso, alla natura ed alla forma di questa audizione. Inoltre, secondo l'Articolo 14(1) della Direttiva 75/319/CEE modificata, un richiedente può fornire al Comitato una risposta scritta (vedi pag. 12 e successive), e/o può richiedere un'audizione per fornire al Comitato spiegazioni orali. Dopo aver ricevuto le obiezioni motivate espresse da uno Stato membro il segretariato del Comitato notificherà, non appena possibile, al richiedente la data in cui il Comitato intende prendere in esame la sua domanda ed il termine ultimo entro il quale egli potrà presentare eventuali osservazioni scritte in conformità all'articolo 14 della direttiva 75/319/CEE modificata. Nel caso in cui sia richiesta un audizione al Comitato, la data di tale audizione deve essere confermata per iscritto almeno 30 giorni lavorativi prima dall'audizione. Qualora il richiedente ritenga che la data proposta dal Comitato per l'esame della sua domanda non fornisca tempo sufficiente a preparare le sue osservazioni, potrà domandare che il suddetto esame venga rinviato ad una riunione successiva. Attualmente il Comitato si riunisce almeno una volta ogni 2 mesi.

Il parere motivato del CSM riguarda esclusivamente i motivi delle obiezioni espresse dagli Stati membri interessati. Il parere del Comitato o, in caso di opinioni divergenti, i pareri dei suoi membri vengono immediatamente notificati al richiedente ed agli Stati membri.

I pareri del CSM non sostituiscono le decisioni nazionali. Entro 60 giorni dalla ricezione di tale parere tuttavia gli Stati membri interessati dovranno decidere quale seguito dare al suddetto parere ed informarne il Comitato. Gli Stati membri devono tenere informato il Comitato circa il seguito, in accordo con le procedure amministrative individuali, dato al parere di cui sopra sino al momento in cui viene adottata una decisione definitiva.

In conformità all'articolo 214 del trattato CEE e dell'articolo 19 del suo regolamento interno, le deliberazioni del CSM e tutti i documenti presentati sono considerati riservati. I dossier possono essere conservati nel segretariato solo per il tempo necessario, e di norma, saranno a disposizione del richiedente una volta che il CSM abbia espresso il suo parere. *All'inizio della procedura, i richiedenti dovrebbero disporre per il ritiro dei dossier o, in alternativa, confermare* per iscritto che il fascicolo può essere distrutto.

6. Controdeduzioni scritte ed audizioni orali

Le controdeduzioni scritte e le audizioni orali hanno il seguente scopo:

— qualora si tratti di domande di AIC «multistato» presentate in base all'articolo 9 della Direttiva 75/319/CEE modificata, consentire al richiedente di presentare i propri chiarimenti in merito alle obiezioni motivate espresse da uno o più degli Stati membri interessati alla domanda

— in caso di questioni deferite al Comitato in base all'Articolo 11 della Direttiva 75/319/CEE modificata, consentire, qualora il Comitato lo ritenga opportuno, al responsabile della immissione in commercio del prodotto in questione di presentare le proprie controdeduzioni in merito ai motivi forniti da uno o più Stati membri per il rifiuto, il ritiro o la sospensione dell'AIC.

I richiedenti che facciano ricorso alla procedura «multistato» devono tener presente che le osservazioni orali o scritte sono presentate al CSM in quanto organismo unico composto da rappresentanti di tutti gli Stati membri della Comunità, e non soltanto agli Stati interessati alla richiesta. Anche se le autorità nazionali non direttamente interessate alla richiesta non avranno necessariamente preso visione del fascicolo completo, esse avranno nondimeno potuto esaminare i riassunti di tale fascicolo, le obiezioni motivate degli Stati membri direttamente interessati alla richiesta e tutti i rapporti di valutazione disponibili.

Per consentire al CSM di concentrarsi sulle questioni importanti relative all'accettabilità di una specialità medicinale sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, si consiglia ai richiedenti che facciano uso della procedura «multistato» di cercare di risolvere le obiezioni di minor conto, comprese quelle riguardanti la parte chimica, farmaceutica e biologica del dossier, affrontandole direttamente con le autorità competenti interessate, se possibile prima della data in cui il Comitato esaminerà la richiesta. Tuttavia i richiedenti devono assicurarsi che tutte le informazioni ulteriori fornite in risposta a tali obiezioni siano diffuse a tutti gli Stati membri ed al segretariato e, quando necessario, che siano aggiornate le relazioni degli esperti ed i riassunti. Quando possibile, queste informazioni dovrebbero essere fatte circolare tutte insieme, come aggiornamento unificato della domanda.

Le risposte scritte del richiedente dovranno essere inviate direttamente a tutti i membri del CSM, e due copie al segretariato del Comitato (più 10 copie del testo relativo, ad uso degli interpreti), i cui indirizzi sono al Capitolo III .4, e dovranno pervenire ai membri almeno 30 giorni lavorativi prima della riunione, altrimenti l'esame della domanda dovrà essere posticipato. La risposta deve coprire tutte le obiezioni sollevate dagli Stati membri interessati con la spiegazione completa per ognuna, rilevando l'origine di ogni obiezione, e deve essere presentata seguendo lo stesso«modello standard»della domanda (vedi pagina 2). Ad ogni membro del Comitato deve essere fornito un numero sufficiente di copie della risposta, tale da permettere la consultazione tra le autorità competenti (vedi pagina 10). Tutte le risposte scritte dovranno riportare il nome della specialità in questione, la sua composizione in principi attivi, nonchè il nome e l'indirizzo del responsabile della immissione in commercio del prodotto.

Benchè attualmente il CSM non desideri stabilire regole procedurali formali relative alle audizioni orali, le seguenti note generali possono servire da guida. Si tenga presente che esse saranno necessariamente soggette a revisioni alla luce delle esperienze compiute; si consiglia alle persone che intendano avvalersi di un'audizione orale di chiedere consigli al segretariato già nelle fasi iniziali della procedura.

i) Le autorità competenti dello Stato membro che per primo ha concesso l'autorizzazione al prodotto nomineranno un relatore col quale il richiedente stabilirà un contatto in merito a:

— tempo necessario alla preparazione della risposta scritta alle obiezioni,

— data/e per un esame attendibile della domanda da parte del CSM per formulare il parere,

— se possa essere più opportuna un'audizione o solo una risposta scritta alle obiezioni,

— i punti più importanti delle obiezioni sui quali ci si dovrà soffermare per iscritto e/o con una audizione.

Cinque giorni lavorativi prima della riunione del CSM, gli altri Stati membri interessati comunicheranno al relatore se il materiale scritto soddisfi le loro obiezioni. Se dovessero rimanere eventuali punti non chiariti se ne può avvisare il richiedente che sarà quindi messo in condizione di concentrarsi solo su quegli argomenti.

ii) E importante che coloro che si preparano ad un'audizione e vi prendano parte tengano presente che le discussioni del comitato sono plurilingue e che ciò determina la necessità di una traduzione tecnica simultanea nel corso dell'audizione stessa.Per questo motivo sarà meglio presentare per iscritto le osservazioni relative ad argomenti di natura spiccatamente tecnica o scientifica.

iii) Qualsiasi nuovo documento scritto da impiegare in aggiunta ad un'audizione dovrà essere distribuito ai membri del CSM 30 giorni lavorativi prima della riunione. Il segretario richiederà inoltre, per gli interpreti, 10 copie ulteriori di qualsiasi documento citato per esteso. I richiedenti devono mettersi in contatto con lo Stato membro d'origine in merito al contenuto dei documenti scritti da usare congiuntamente ad una audizione.

iv) Senza con ciò voler stabilire formalmente un limite di tempo, il CSM ritiene che, di norma, non sarà necessaria più di mezz'ora per le audizioni. Solo in circostanze eccezionali sarà permesso al richiedente di fare una presentazione al CSM (la durata della quale sarà a discrezione del CSM e del suo presidente). L'audizione si tiene per permettere il chiarimento delle principali questioni pendenti attraverso le domande del CSM. In funzione delle questioni sollevate nelle obiezioni motivate degli Stati membri, sarà in genere opportuno che la società interessata sia rappresentata da un numero di persone variabile da uno a quattro.

v) Le persone che partecipano ad un'audizione dovranno indicare con un debito preavviso al segretariato la lingua in cui intendono esprimersi, cosicchè sia possibile provvedere al servizio di traduzione simultanea.

vi) Le persone che partecipano ad un'audizione devono concentrare le loro discussioni sulle obiezioni che sono rimaste irrisolte piuttosto che perdere tempo su argomenti non pertinenti relativi alle obiezioni motivate degli Stati membri ad una richiesta di AIC oppure dei motivi addotti dagli Stati membri per rifiutare, sospendere o ritirare un'AIC.

vii) Ai rappresentanti della società sarà in seguito richiesto di ritirarsi mentre il Comitato discute per emettere un parere, che verrà comunicato per iscritto alla società in questione.

ITER PROCEDURALE DELLA DOMANDA MULTISTATO AL CSM
Direttiva 83/570/CEE

1. Una società che utilizza la procedura multistato

— consulterà l'autorità competente che ha concesso l'autorizzazione iniziale, concordando eventuali aggiunte da apportare,

— inoltrerà un fascicolo completo agli altri Stati membri interessati dalla domanda, chiedendo di tenere nella dovuta considerazione l'autorizzazione iniziale (minimo altri due Stati membri),

— notificherà al segretariato del CSM (Comitato per le Specialità Medicinali) l'inoltro della domanda multistato.

2. Il segretariato del CSM invierà un telex a tutti gli Stati membri specificando il nome della società e del prodotto, il paese di autorizzazione originale e la lista dei paesi interessati. Gli Stati interessati sono quindi invitati a notificare il ricevimento del dossier al segretariato del CSM.

Tutti i rapporti di valutazione disponibili relativi allo stesso prodotto verranno trasmessi immediatamente dalle autorità competenti agli Stati membri interessati ed al Comitato.

3. Gli Stati membri interessati confermeranno il ricevimento della domanda completa (generalmente per telex o telefax) al segretariato. Quando tutti i paesi interessati avranno risposto, inizierà il periodo d'esame di 120 giorni. Sarà inviato solo un telex al mese per notificare l'inizio del periodo di 120 giorni per tutte le domande multistato di quel mese.

Se nessuno degli Stati membri avanza un'obiezione motivata durante il periodo di 120 giorni, non sarà richiesto un parere del CSM.

4. In casi eccezionali, ove vi siano obiezioni motivate entro i 120 giorni, lo Stato membro interessato le notificherà direttamente al richiedente ed al paese che ha concesso l'autorizzazione originale. Ne verrà spedita una copia anche al segretariato del CSM per informazione.

5. Dopo aver ricevuto tutte le obiezioni motivate, il richiedente consulterà il relatore. Verrà concordato il periodo di tempo necessario al richiedente per rispondere. Se sarà necessaria una successiva estensione di tale periodo, il richiedente, d'accordo col relatore, informerà il segretariato del Comitato. Il segretariato informerà quindi gli Stati membri.

6. Per rispondere alle obiezioni motivate, il richiedente preparerà una singola risposta per ognuna delle osservazioni sollevate (domande + risposte). Questa risposta deve avere la stessa sequenza del dossier (prevista dal presente Avviso ai richiedenti).

7. Il richiedente si metterà in contatto con il relatore in merito alla programmazione dell'audizione/parere del CSM; dopo l'accordo, la risposta della società dovrà essere diffusa a tutti i membri del CSM, individualmente, almeno 30 giorni lavorativi prima della riunione, nella forma prevista dal presente Avviso ai richiedenti.

8. Se la società desidera una presentazione orale (audizione), questa dovrà essere confermata al segretariato con un anticipo di 30 giorni lavorativi.

9. Il relatore terrà informato il CSM dell'iter della domanda.

10. Alla riunione del CSM, il relatore relazionerà sulla soluzione delle obiezioni. Ha luogo l'audizione, se prevista. Dopo la discussione o l'audizione, il segretariato redige il parere, che viene adottato dal Comitato.

11. Entro 60 giorni dall'emissione del parere, gli Stati membri interessati notificheranno alla Commissione la loro decisione in merito alla domanda.

CAPITOLO II

PROCEDURA SPECIALE DI CONCERTAZIONE COMUNITARIA PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI FARMACI AD ALTA TECNOLOGIA, IN PARTICOLARE DI QUELLI DERIVATI DALLA BIOTECNOLOGIA (Direttiva 87/22/CEE).

1. Finalità e scopo della procedura speciale

Le normative che disciplinano la procedura speciale comunitaria sono esposte nella Direttiva del Consiglio 87/22/CEE del 22 dicembre 1986«in vista dei provvedimenti nazionali relativi all'immissione in commercio di farmaci ad alta tecnologia,in particolare quelli derivati dalla biotecnologia»(Gazz. Uff. CE L15, del 17/1/1987, p. 38). Questa direttiva è in vigore dal 1° luglio 1987.

L'obiettivo della procedura speciale è quello di fare in modo che le questioni di principio relative alla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci sviluppati mediante nuovi processi biotecnologici e degli altri prodotti di alta tecnologia siano risolte a livello comunitario dal CSM prima che venga presa qualsiasi decisione nazionale in merito al commercio del prodotto in questione. L'uso della procedura faciliterà quindi la successiva immissione in commercio negli altri Stati membri. Inoltre la Commissione pubblicherà una lista dei prodotti per i quali è stata usata la procedura, e questi beneficeranno automaticamente del periodo di protezione dell'innovazione di dieci anni previsto dall'Articolo 4, punto 8 della Direttiva 65/65/CEE modificata dalla Direttiva del Consiglio 87/21/CEE del 22 dicembre 1986 (Gazz. Uff. CEE L15 del 17 gennaio 1987, p. 36).

I tempi della concertazione partono dalla presentazione della domanda nel primo Stato membro, che, dal momento in cui la considera valida, assume il ruolo di relatore. Le domande in altri Stati membri dovranno poi essere inoltrate il prima possibile (normalmente non più di 2/3 settimane dopo il primo Stato membro) di modo che gli esami della domanda possano avvenire parallelamente in tutti gli Stati membri interessati e che tutti i problemi possano essere discussi estesamente dal CSM. Il programma di concertazione verrà distribuito dal relatore a tutti gli Stati membri e verrà notificato al richiedente. Se le domande sono state presentate ai vari Stati membri dopo un periodo più lungo di quello raccomandato, il beneficio della concertazione comunitaria può essere ridotto, poichè alcuni Stati membri possono non partecipare interamente alle discussioni.

La nuova procedura è obbligatoria per tutti i farmaci sviluppati attraverso i seguenti processi biotecnologici:

— tecnologia DNA ricombinante;

— espressione controllata del codice genetico per proteine biologicamente attive in procarioti ed eucarioti, comprese le cellule di mammifero trasformate;

— metodi di ibridomi e anticorpi monoclonali.

È da notare che l'obbligo di usare la nuova procedura comunitaria riguarda tutti i farmaci che vengono prodotti usando questi processi biotecnologici, indipendentemente dal fatto che siano o meno coperti da Direttive comunitarie esistenti. Quindi, per esempio, una domanda di immissione in commercio di un nuovo vaccino DNA ricombinante in uno Stato membro dovrà essere deferita al CSM.

Tuttavia, secondo l'articolo 2 (3) della Direttiva 87/22/CEE, non vi è alcun obbligo di deferire al CSM le domande di immissione in commercio di questi prodotti biotecnologici se il richiedente certifica che la domanda di AIC viene presentata solo ad uno Stato membro, che nessun'altra domanda per il prodotto in questione è stata presentata alle autorità competenti di un altro Stato membro durante i precedenti 5 anni e si assume l'impegno di non richiedere l'autorizzazione in altri Stati membri per 5 anni. Se una domanda di AIC dovesse essere successivamente presentata ad un altro Stato membro durante il periodo dei 5 anni, verrà automaticamente deferita al CSM.

Inoltre, i richiedenti l'AIC per i seguenti gruppi di prodotti possono rivolgersi alle autorità competenti dello Stato membro interessato per deferire la questione all'esame del CSM prima che venga presa qualsiasi decisione sulla domanda, indipendentemente dal fatto che al momento siano coperti dalle Direttive della Comunità:

— prodotti medicinali sviluppati tramite altri processi biotecnologici che costituiscono una significativa innovazione;

— prodotti medicinali somministrati mediante nuovi sistemi di cessione che costituiscono una significativa innovazione; prodotti medicinali che contengono una nuova sostanza o una indicazione completamente nuova di significativo interesse terapeutico;

— nuovi prodotti medicinali a base di isotopi radioattivi di significativo interesse terapeutico;

— prodotti medicinali la cui produzione impiega processi che dimostrino un significativo progresso tecnico, come l'elettroforesi bidimensionale in microgravità.

Se le autorità competenti ritengono che il prodotto medicinale abbia il carattere innovativo che il richiedente gli attribuisce, deferiranno la domanda al CSM. Su richiesta di qualsiasi Stato membro, il CSM può prendere in considerazione la questione dell'innovazione e decidere se esso ha la competenza di esaminare la domanda. Le relazioni degli esperti che accompagnano tali domande devono quindi comprendere una discussione a parte ed una giustificazione del carattere significativamente innovativo attribuito al prodotto in confronto ad altre terapie, processi o sistemi di cessione disponibili. I tempi per l'esame della domanda possono iniziare quando il CSM stabilisce che il prodotto costituisce una significativa innovazione.

2. Procedura da seguire

La procedura di concertazione, che è iniziata nel luglio 1987, è intesa a permettere un maggiore scambio di risorse e di opinioni tra gli Stati membri. Quindi la procedura è intrinsecamente flessibile. Il ruolo e la responsabilità dello Stato relatore comprende la definizione dei tempi e uno stretto collegamento con il richiedente e gli altri Stati interessati. La procedura descritta in questo«Avviso ai richiedenti»è intesa come guida per i richiedenti stessi. Con l'esperienza, naturalmente, la procedura può essere migliorata.

Il richiedente deve innanzitutto stabilire un collegamento con lo Stato membro relatore, che deferirà la domanda al CSM secondo la speciale procedura di concertazione.Il richiedente deve immediatamente (entro 2/3 settimane) inoltrare una domanda formale, con un dossier completo, agli altri Stati membri ai quali chieda una AIC. Per facilitare il compito dei richiedenti, tutti gli Stati membri hanno concordato che il ricevimento di un dossier completo in lingua inglese sarà sufficiente ad iniziare la procedura, fermo restando che le traduzioni delle parti appropriate siano fornite alle autorità competenti entro 30 giorni.

Un dossier completo deve essere inviato al segretariato del CSM dal richiedente, ed ai membri del Comitato è permesso consultare tale dossier nel segretariato. Si suggerisce di prendere accordi preventivamente con il segretariato, soprattutto quando si tratta di fascicoli voluminosi, per programmare il ricevimento dei documenti.

Agli Stati membri non direttamente interessati dalla domanda deve essere spedito un riassunto del fascicolo che contenga almeno le informazioni amministrative, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, le relazioni degli esperti e le tabelle, o documenti equivalenti nel caso di prodotti non ancora coperti dalle Direttive della Comunità. Si raccomanda al richiedente di coinvolgere tutti gli Stati membri e di mettere a disposizione di tali autorità competenti, su richiesta, una copia del fascicolo completo.

Tutte le informazioni presentate al Comitato sono strettamente riservate.

Le autorità competenti dello Stato membro che ha deferito la questione al Comitato agiscono come relatori e garantiscono che il Comitato riceva tutte le informazioni relative alla valutazione del prodotto.

Lo Stato membro relatore inizia la procedura appena tutti gli Stati membri interessati hanno ricevuto il dossier.

L'esame della domanda viene effettuato dal CSM nello stesso momento in cui viene effettuato dalle autorità dello Stato membro relatore che ha iniziato la procedura. Nel caso di domande di concertazione non sarà stato preparato nessun rapporto di valutazione preventivo da parte delle autorità competenti. Quindi le domande di bio/alta tecnologia verranno trattate come eccezionali, ed il periodo di esame sarà di 120+90 giorni. Questi limiti di tempo possono essere sospesi se il richiedente dovrà fornire ulteriori informazioni, o spiegazioni orali o scritte. Da parte sua, il CSM dovrà completare il suo esame 30 giorni prima della scadenza di questi limiti di tempo così che le autorità nazionali abbiano il tempo di esaminare il parere del Comitato prima di prendere una decisione finale. A tale scopo, il Comitato ed il richiedente vengono tenuti al corrente di qualsiasi decisione del relatore di estendere il limite di tempo programmato o di sospendere i tempi richiedendo ulteriori informazioni alla società. Qualsiasi documento ulteriore dovrà essere distribuito a tutti i membri del CSM individualmente e/o ai relativi gruppi di lavoro almeno 30 giorni lavorativi prima della riunione, nello stesso formato del dossier (vedi pagina 27), altrimenti l'esame della domanda potrà essere posticipato. Di norma il richiedente dovrà spedire una risposta unica per tutte le obiezioni sollevate entro un periodo di tempo fissato, generalmente 3 mesi.

Se la società desidera un'audizione dovrà confermarla allo Stato relatore ed al segretariato con un anticipo di 30 giorni lavorativi. I richiedenti devono contattare il relatore riguardo al contenuto dei documenti scritti che saranno presentati in occasione dell'audizione.

Oltre a fornire qualsiasi informazione scritta che consideri appropriata, il richiedente può fare osservazioni orali di fronte al Comitato. Una guida generale per condurre le audizioni è riportata nel Capitolo I, sezione 6 di questo avviso. Il richiedente può chiedere di posticipare l'esame della domanda da parte del CSM per avere il tempo di preparare le osservazioni orali e scritte.

Il parere del Comitato si riferirà esclusivamente alla qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto in questione. Il parere, che non è vincolante, sarà trasmesso al richiedente ed agli Stati membri. Gli Stati membri interessati dalla domanda sono invitati a decidere i provvedimenti che intendono adottare dopo il parere del Comitato entro 30 giorni dal ricevimento di questo. Gli altri Stati membri terranno in considerazione il parere del Comitato quando esamineranno qualsiasi domanda di autorizzazione successiva per lo stesso prodotto.

3. Inoltro delle domande

In primo luogo il richiedente deve consultare le autorità competenti dello Stato relatore. Solo dopo questa consultazione, la domanda completa di AIC deve essere inoltrata alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati. Le informazioni sul numero di copie necessarie e sulla lingua in cui deve essere presentata la documentazione sono nella Tabella 1 di pagina 10 di questo Avviso.

Nei casi in cui è obbligatorio ricorrere al CSM (lista A dell'allegato alla Direttiva 87/22/CEE), la domanda verrà automaticamente deferita ad esso dall'autorità competente, a meno che la domanda stessa non sia accompagnata da una dichiarazione firmata che nessun'altra domanda per il prodotto in questione è stata presentata alle autorità competenti di altri Stati membri durante i precedenti 5 anni, e che non verrà presentata alcuna domanda alle autorità di altri Stati membri per i prossimi 5 anni per il prodotto in questione (vedi pagina 14).

Quindi i richiedenti devono inviare i riassunti del fascicolo direttamente alle autorità competenti degli Stati membri che non sono direttamente interessati, nello stesso momento in cui presentano il dossier completo allo Stato membro relatore. Una copia completa del fascicolo dovrà essere spedita nello stesso momento anche al segretariato del CSM.

Qualora una azienda desideri inoltrare volontariamente una domanda di AIC per un prodotto medicinale di alta tecnologia all'esame del CSM (Lista B dell'allegato alla Direttiva 87/22/CEE), dovrà accludere alla domanda di immissione in commercio una richiesta alle autorità competenti di sottoporre tale domanda al CSM, secondo l'Articolo 2 della Direttiva 87/22/CEE. Appena ottenuto il permesso delle autorità competenti la società dovrà spedire la relativa documentazione direttamente alle autorità competenti degli Stati membri ed al segretariato del Comitato (vedi pagina 17.

I relativi indirizzi sono nel Capitolo III di questo avviso.

4. Presentazione delle domande

Per quanto possibile, i richiedenti dovranno attenersi alle linee guida per la presentazione dei dossier e per la preparazione delle relazioni degli esperti di cui al Capitolo I.4 ed agli Allegati I e II del presente avviso. È tuttavia riconosciuto che queste linee guida possano non essere del tutto appropriate per le domande che riguardano vaccini, tossine, sieri ed isotopi radioattivi che attualmente non rientrano nella sfera d'azione della normativa farmaceutica comunitaria descritta nell'articolo 34 della Direttiva 75/319/CEE. Si invitano quindi coloro che preparano una domanda di autorizzazione per tali prodotti a discutere la presentazione del loro dossier con le autorità nazionali competenti fin dalle fasi iniziali.

ITER PROCEDURALE DELLA DOMANDA DI CONCERTAZIONE AL CSM
Direttiva 87/22/CEE

1. Una società che si avvale della procedura di concertazione:

— per la biotecnologia: richiede al primo Stato membro di fare da relatore

— per altra alta tecnologia: insieme alla richiesta di AIC, richiede anche al primo Stato membro di accettare la domanda come valida per la procedura (lo Stato membro può deferire la questione al CSM per accettazione).

2. Successivamente la società presenta una domanda formale al primo Stato membro che agisce da relatore, informa il primo Stato membro su quali siano gli altri Stati interessati e notifica la domanda al CSM. Il relatore invia un telex a tutti gli Stati membri, informandoli della domanda.

3. La società presenta una domanda completa a quanti più possibili Stati membri, e fornisce (almeno) un riassunto del fascicolo a tutti gli altri Stati, certificando che i dossier/riassunti sono identici. Vengono forniti al CSM un dossier completo più un riassunto.

4. L'inizio della procedura viene stabilito dallo Stato relatore. Prima dell'inizio, tutti gli Stati membri dovranno aver ricevuto il dossier/riassunto. Gli Stati membri che incontrino difficoltà nel ricevimento del dossier/riassunto, lo notificano direttamente al relatore. Possono trascorrere fino a 10 giorni lavorativi tra il ricevimento del dossier e l'inizio della procedura per convalidare il dossier stesso. Al fine di facilitare i richiedenti, tutti gli Stati membri hanno concordato che il ricevimento di un fascicolo completo in inglese è sufficiente ad iniziare la procedura, fermo restando che le traduzioni delle parti appropriate siano fornite alle autorità competenti entro 30 giorni.

5. Il relatore stabilisce i tempi di esame come previsto dalle Direttive (per le domande di bio/alta tecnologia, le quali si possono considerare eccezionali, il periodo di esame generalmente è di 120 più 90 giorni). I tempi vengono comunicati dal relatore a tutti i membri ed al segretariato del CSM, nonchè alla società. Il segretariato informa i gruppi di lavoro competenti.

6. Lo Stato relatore prepara un rapporto di valutazione con le osservazioni e lo distribuisce a tutti gli Stati membri e al segretariato del CSM quindi le osservazioni vengono inviate alla società entro 45 giorni dall'inizio della procedura, e si interrompe la decorrenza dei tempi. Per accordo, entro altri 60 giorni tutti gli altri Stati membri sono invitati a fare commenti/osservazioni in merito al rapporto.

7. Lo Stato membro relatore riunisce tutte le obiezioni, che vengono discusse/filtrate dai gruppi di lavoro competenti e dal CSM. Per accordo, entro altri 45 giorni, la risultante lista di obiezioni viene passata dal relatore alla società e viene distribuita a tutti gli Stati membri.

8. La società invia a tutti gli Stati membri una risposta ad ogni domanda prima della scadenza di un periodo di tempo prefissato d'accordo con il relatore, generalmente entro 3 mesi. Il relatore riattiverà la decorrenza dei tempi e confermerà alla società se, in virtù della natura eccezionale della domanda, saranno aggiunti altri 90 giorni al periodo d'esame. La società contatterà lo Stato relatore in merito alle discussioni/audizioni con il CSM o i suoi gruppi di lavoro.

9. Trenta giorni dopo la riattivazione della decorrenza, tutti gli Stati membri interessati inviano al relatore ed al CSM le loro conclusioni sulle risposte alle obiezioni sollevate. Il relatore stabilirà una data per il parere del CSM, che dovrà precedere di 30 giorni la scadenza del limite di tempo globale previsto.

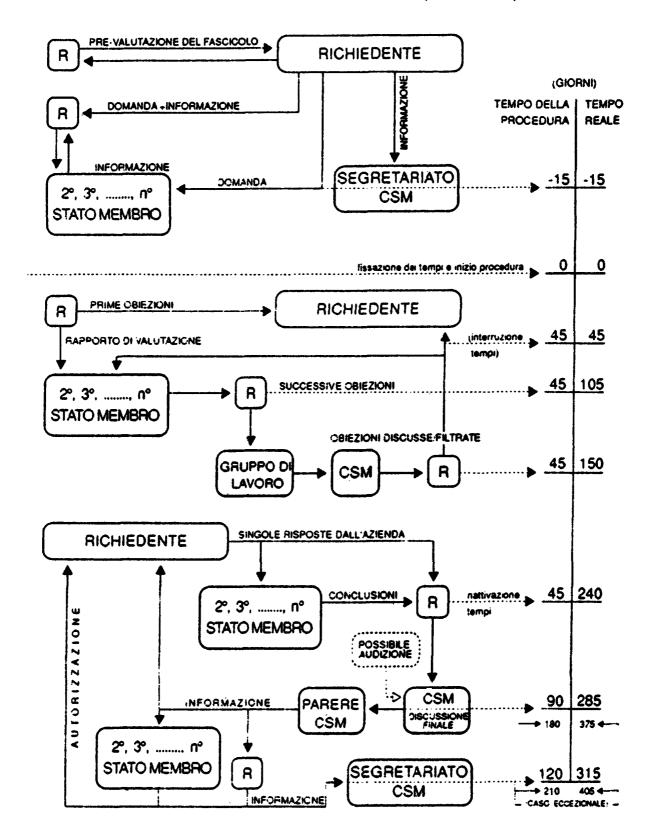
10. Qualsiasi documento aggiuntivo relativo al parere dovrà essere distribuito a tutti i membri del CSM singolarmente almeno 30 giorni lavorativi prima della riunione, nel formato dell'Avviso ai richiedenti.

11. Alla riunione del CSM, lo Stato relatore riferirà sulla soluzione delle obiezioni. L'audizione, se necessaria, avrà luogo. Dopo la discussione e/o l'audizione il segretariato stilerà il parere che il Comitato approverà il giorno successivo.

12. Entro 30 giorni dall'emissione del parere, lo Stato relatore e gli altri Stati membri interessati notificheranno alla Commissione la loro decisione sull'azione che intendono svolgere dopo il parere del Comitato.

13. Gli Stati membri non direttamente interessati informeranno il Comitato sulle successive domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

14. Gli Stati membri informeranno preventivamente il Comitato, o in casi urgenti immediatamente dopo, di qualsiasi nuova azione regolatoria in materia di farmacovigilanza.

PROCEDURA DI CONCERTAZIONE (87/22/CEE)

R = STATO RELATORE

CAPITOLO III

INFORMAZIONI GENERALI

1. Conseguenze dell'entrata in vigore della Direttiva del Consiglio 87/21/CEE

Gli uffici della Commissione hanno ricevuto varie richieste di chiarimento in merito alle conseguenze dell'entrata in vigore della Direttiva del Consiglio 87/21/CEE.

Queste richieste si riferiscono in particolare all'applicazione dell'articolo 4, secondo paragrafo, capoverso 8(a) (iii) della Direttiva 65/65/CEE modificata dalla Direttiva 87/21/CEE per le specialità medicinali che sono state autorizzate dalla Comunità prima del 1° luglio 1987, data dell'entrata in vigore della direttiva.

Nel caso di una controversia sull'interpretazione dei relativi provvedimenti, il giudizio finale spetterà alla Corte di Giustizia Europea. Tuttavia gli uffici della Commissione hanno ritenuto che potesse essere d'aiuto dare la loro interpretazione della nuova direttiva.

Si tenga presente che l'obiettivo della Direttiva 87/21/CEE è di raggiungere una maggior armonizzazione delle normative degli Stati membri in merito all'accettabilità delle domande semplificate (che non contengono i dati completi di farmacotossicologia e clinica) per l'autorizzazione di prodotti che sono copie di specialità medicinali di uso consolidato. Anche se il ruolo fondamentale della direttiva è di proteggere maggiormente l'innovazione, tale direttiva non modifica in alcun modo le normative che disciplinano l'autorizzazione per prodotti innovativi, per i quali si devono sempre fornire i dati completi. La direttiva riguarda esclusivamente le condizioni per l'autorizzazione di copie.

Ne consegue che i provvedimenti di cui alla Direttiva 87/21/CEE riguardano tutte le domande inoltrate dopo il 1° luglio 1987 per l'autorizzazione all'immissione sul mercato di copie di prodotti registrati in Belgio, Danimarca, Germania, Francia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi e Gran Bretagna. A partire dal 1° luglio 1987 coloro che inoltrino una domanda senza il supporto di dati completi in questi paesi, devono dimostrare di aver soddisfatto le condizioni stabilite in uno dei sottoparagrafi (i), (ii), e (iii) dell'Art. 4, capoverso 8(a) della Direttiva 65/65/CEE modificata.

Qualora il richiedente voglia basarsi sul sottoparagrafo (iii),dovrà dimostrare non solo che il suo prodotto è sostanzialmente simile ad un altro prodotto, ma dovrà anche dimostrare che l'altro prodotto in questione è stato autorizzato nella Comunità da almeno sei o dieci anni, a seconda dei casi, e che viene commercializzato nello Stato membro interessato. Il richiedente dovrà specificare su quale parte dell'Articolo 4, capoverso 8 si basi la domanda, e le relazioni farmacologiche/tossicologiche e cliniche dell'esperto dovranno giustificare la scelta del tipo di procedura usata, considerando precisamente quali dati siano di pubblico dominio e fino a che punto rispondano alle normative stabilite dalle Parti 2 e 3 dell'Allegato alla Direttiva 75/319/CEE.

Per quanto riguarda il periodo di tempo reale che il secondo richiedente deve attendere prima di potersi affidare al sottoparagrafo (iii), la situazione attuale è la seguente:

(i) Germania, Francia, Italia, Belgio, Paesi Bassi e Gran Bretagna hanno reso noto alla Commissione che intendono avvalersi di un periodo di 10 anni per tutte le specialità medicinali. Tuttavia è da notare che questo periodo di 10 anni inizia dalla data della prima autorizzazione della specialità medicinale nella Comunità, e non dalla data di autorizzazione nello Stato membro interessato.

(ii) In Danimarca, Irlanda e Lussemburgo il periodo di protezione di 10 anni inizialmente sarà riservato ai farmaci prodotti usando uno dei tre processi biotecnologici menzionati nella Lista A dell'Allegato alla Direttiva 87/22/CEE: tecnologia DNA ricombinante; espressione controllata del codice genetico per proteine biologicamente attive in procarioti ed eucarioti comprese le cellule di mammifero trasformate; metodi di ibridomi e anticorpi monoclonali. Conformemente ai suddetti principi, questo periodo di 10 anni sarà applicato anche se il prodotto in questione fosse già stato autorizzato nella Comunità prima dal 1° luglio 1987. Inoltre, il periodo di protezione di dieci anni in futuro sarà applicato anche agli altri prodotti medicinali di alta tecnologia menzionati nella Lista B dell'Allegato alla Direttiva 87/22/CEE rispetto ai quali il CSM avrà dato un parere ai sensi della normativa prevista da tale Direttiva. Per quanto riguarda le altre categorie di prodotti medicinali, sarà applicato un periodo di 6 anni, ad eccezione del caso della Danimarca dove tale periodo non potrà superare la data di scadenza del brevetto. È da notare ancora una volta che questi periodi di sei o dieci anni si applicano dalla data della prima autorizzazione del prodotto nella Comunità e non dalla data di autorizzazione nello Stato membro interessato dalla domanda.

(iii) In Grecia, Spagna e Portogallo saranno applicati provvedimenti speciali; le normative sopra descritte diverranno valide al più tardi il 1° gennaio 1992.

2. Lista dei principali testi comunitari relativi ai prodotti medicinali

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 65/65/CEE del 26 gennaio 1965 per il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. 22 del 9/2/65);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 75/318/CEE del 20 maggio 1975 relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. L147 del 9/6/75);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 75/319/CEE del 20 maggio 1975 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali;

— Decisione del Consiglio 75/320/CEE del 20 maggio 1975 che istituisce un Comitato Farmaceutico (Gazzetta Ufficiale CE no. L147del 9/6/75);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 78/25/CEE del 12 dicembre 1977 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (Gazzetta Ufficiale CE no. L11 del 14/1/78);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 81/851/CEE del 28 settembre 1981 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari (Gazzetta Ufficiale CE no. L317 del 6/11/81);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 81/852/CEE del 28 settembre 1981 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari (Gazzetta Ufficiale CE no. L317 del 6/11/81);

— COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE sulle importazioni parallele di specialità medicinali di cui è stata già autorizzata l'immissione in commercio (Gazzetta Ufficiale CE no. C115 del 6/5/82);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 83/189/CEE del 28 marzo 1983 che istituisce una procedura per la disposizione delle informazioni relative agli standard e alle regolamentazioni tecniche (Gazzetta Ufficiale CE no. L109 del 26/4/83);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 83/570/CEE del 26 ottobre 1983 che modifica le Direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE per il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. L332 del 28/11/83);

— RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO 83/571/CEE del 26 ottobre 1983 relativa alle prove per l'immissione in commercio delle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. L332 del 28/11/83);

— COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE concernente la compatibilità con l'articolo 30 del trattato CEE dei provvedimenti adottati dagli Stati membri per quanto riguarda il controllo dei prezzi e il rimborso dei medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. C310 del 4/12/86);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 86/609/CEE del 24 Novembre 1986 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici (Gazzetta Ufficiale CE no. L358 del 13/12/86);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO CEE 87/18/CEE del 18 dicembre 1986 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (Gazzetta Ufficiale CE no. L15 del 17/1/87);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 87/19/CEE del 22 dicembre 1986 che modifica la Direttiva 75/318/CEE relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di prove delle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. L15 del 17/1/87);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 87/20/CEE del 22 dicembre 1986 che modifica la Direttiva 81/852/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni dagli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari (Gazzetta Ufficiale CE no. L15 del 17/1/87);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 87/21/CEE del 22 dicembre 1986 che modifica la Direttiva 65/65/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. L15 del 17/1/87);

— DIRETTIVA 87/22/CEE del 22 dicembre 1986 per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia (Gazzetta Ufficiale CE no.L15 del 17/1/1987);

— RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO 37/176/CEE del 9 febbraio 1987 relativa alle prove per l'immissione in commercio delle specialità medicinali (Gazzetta Ufficiale CE no. L73 del 16/3/87);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 88/182/CEE del 22 marzo 1988 che modifica la Direttiva 83/189/CEE per l'istituzione di una procedura per la disposizione delle informazioni relative agli standard e alle regolamentazioni tecniche (Gazzetta Ufficiale CE no. L81 del 26/3/88);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 88/320/CEE del 9 giugno 1988 concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (GLP) (Gazzetta Ufficiale CE no L145 del 18/12/86);

— DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 89/105/CEE del 21 dicembre 1988 concernente la trasparenza delle disposizioni regolatorie dei prezzi dei prodotti medicinali per uso umano e il loro inserimento nella portata dei sistemi nazionali di assicurazione sanitaria (L della Gazzetta Ufficiale CE no. L40 dell'11/2/1989);

3. Linee guida comunitarie preparate con il Comitato per le Specialità Medicinali

a) La Raccomandazione 83/571/CEE si riferisce alle seguenti 5 note esplicative pubblicate nella Gazzetta Ufficiale CE no. 332 del 28/11/83:

— Tossicità per somministrazioni ripetute;
— Esame della funzione riproduttiva;
— Potere cancerogeno;
— Studio della farmacocinetica e del metabolismo negli animali sotto il profilo della sicurezza dei nuovi farmaci;
— Prodotti in associazioni fisse.

b) La Raccomandazione 87/176/CEE comprende le seguenti 14 note esplicative pubblicate nella Gazzetta Ufficiale CE no. L73 del 16/3/87:

— Studio della tossicità per somministrazione unica;
— Sperimentazione dei prodotti medicinali dal punto di vista del loro potenziale mutageno;
— Glicosidi cardiaci;
— Sperimentazione clinica dei contraccettivi orali;
— Informazione per le donne che fanno uso dei contraccettivi orali;
— Fogli illustrativi per i farmaci antimicrobici;
— Requisiti in materia di prove cliniche per farmaci destinati ad un impiego prolungato;
— Prodotti antinfiammatori non steroidei per la terapia delle affezioni croniche;
— Farmaci antiepilettici/anticonvulsivanti;
— Studio della biodisponibilità;
— Sperimentazioni cliniche relative alle specialità medicinali impiegate per il trattamento delle arteriopatie periferiche croniche;
— Studio della farmacocinetica nell'uomo;
— Farmaci antianginosi;
— Corticosteroidi topici.

c) Linee guida adottate dal CSM che saranno pubblicate nel 1989:

— Raccomandazioni di base per l'esecuzione di sperimentazioni cliniche di prodotti medicinali nella Comunità Europea;
— Produzione e controllo di qualità degli anticorpi monoclonali di origine murina destinati ad un uso umano;
— Produzione e controllo di qualità di prodotti medicinali derivati dalla tecnologia DNA ricombinante;
— Chimica del principio attivo;
— Prove di stabilità sulle sostanze attive e sui prodotti finiti;
— Sviluppo farmaceutico e validazione del processo;
— Prove precliniche sulla sicurezza biologica;
— Farmaci antidepressivi;
— Prove di prodotti medicinali negli anziani;
— Sperimentazioni cliniche nei bambini;
— Fitoterapici;
— Sperimentazione di prodotti medicinali nel trattamento dell'insufficienza cardiaca;
— Farmaci antiaritmici.

d) Fascicoli trasmessi per la consultazione ai gruppi interessati, non ancora disponibili al pubblico:

— Agenti contro il cancro nell'uomo, III/699/88;
— Studi su forme ad azione prolungata nell'uomo, III/1962/87;
— Produzione e controllo di qualità di prodotti citochinici derivati da moderni processi biotecnologici;
— Farmaci antiepilettici/anticonvulsivanti,III/3128/88: revisione;
— Validazione analitica, III/844/87.

e) Argomenti in preparazione nei gruppi di lavoro, non ancora disponibili al pubblico:

— Farmacodinamica generale, III/480/87;
— Produzione e controllo di qualità di anticorpi monoclonali derivati da linfociti umani destinati ad un uso umano, III/3975/88;
— Buona pratica clinica, III/3976/88;
— Tossicità locale e tossicità sulla pelle e sull'occhio, III/3979/88;
— Prove di controllo sul prodotto finito, III/3978/88;
— Insufficienza mentale nell'anziano, III/3977/88.

4. Nomi ed indirizzi delle autorità competenti

BELGIO:

Ministère de la Santé publique, Inspection générale de la Pharmacie
Cité Administrative, Quartier Vésale
B1010 Bruxelles

Ministere van Volksgezondheid, Farmaceutische Inspektie
Vesalius Gebouw
B1010 Brussel

Tel. (32)(2) 210.49.OC e 210.4901 telex 25768 MVGSPF B, Telefax: (32)(2) 210.48.80

DANIMARCA:

Sundhedsstyrelsen, Laegemiddelafdelingen
Frederikssunsvej 378
DK2700 Bronshoj
Tel. (45)(2) 94.36.77
Telex 35333 IPHARM DK, Telefax (45)(2) 84.70.77

GERMANY:

Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes

Seestr. 10
D-1000 Berlin 65
Tel. (49) (30) 450;22.03
Telex (2627) (17) 308062 BGESA D
Telefax (49) (30) 450.22.07

Per sieri, vaccini e allergeni

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe
Paul-Ehrlich-Str. 42-44
Postfach 700810
D-6000 Frankfurt/M.70
Tel. (49) (69) 63.60.16
Telex/Teletex 6990716
Telefax (49) (69) 63.44.02

SPAGNA:

Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
Paseo del Prado, 18-20
E-28014 Madrid
Tel (34) (1) 467.34.28
Telex 22608 MSASS, telefax (34) (1) 420.10.42

FRANCIA:

Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale
Direction de la Pharmacie et du Medicament
1, Place de Fontenoy
F-75700 Paris
Tel. (33) (1) 40.56.60.00
Telex 250011 SANTSEC F, Telefax (33) (1) 405.65.355

GRECIA:

E.O.F. (National Drug Organization)
Voulis Str. 4
Athens 10562
Tel. (30)(1) 323.09.11
Telex 223514, Telefax (30) (1) 323.86.81

IRLANDA:

National Drug Advisory Board
63-64 Adelaide Road
Dublin 2
Tel. (353) (1) 76.49.71-7
Telex 90542, Telefax (353) C 1) 78.60.74

ITALIA:

Ministero della Sanità, Servizio Farmaceutico
Viale della Civiltà Romana, 7
I-00144 Roma, Eur
Tel (39) (6) 592.58.63
Telex 625205 MINSAN I, Telefax (39) (6) 592.58.24

USSEMBURGO:

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments
10, Rue C.M. Spoo
L-2546 Luxembourg
Tel. (352) 408.01
Telex 2546 SANTE LU

AESI BASSI:

College ter Beoordeling van geneesmiddelen
P.0. Box 5811
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (31) (70) 40.70.08
Telex 31680 WVCRW NL, Telefax (31) (70) 40.50.48

ORTOGALLO:

Ministerio da Saude, Direcao Geral dos Assuntos Farmaceuticos
Av. Estados Unidos da America, 37
P-1700 Lisboa
Tel. (351) (1) 80.41.31
Telex 15655 MAS P, Telefax (351)(1) 88.03.31

ALLEGATO I

MODELLO STANDARD
PER LA PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE NELLA CEE

(PROCEDURE NAZIONALI E COMUNITARIE)

MODELLO STANDARD PER LE DOMANDE DELLA CEE (PROCEDURE NAZIONALI E COMUNITARIE)

Indice

INOLTRO DELLA DOMANDA PER L'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per le domande inoltrate ai sensi delle normative comunitarie, la lettera di accompagnamento dovrà indicare se è stata applicata la normativa «multistato» o quella di «alta tecnologia»; in quest'ultimo caso dovrà anche indicare se il prodotto è un farmaco di biotecnologia (Lista A) o alta tecnologia (Lista B).

Qualora una società faccia richiesta per diverse concentrazioni della stessa forma farmaceutica o per diverse forme farmaceutiche di uno stesso principio attivo, come regola generale tutte le informazioni relative dovranno essere riportate in ognuna delle relazioni dell'esperto e nel dossier completo.

Tuttavia, per una maggiore flessibilità, è possibile semplificare e ridurre il contenuto per focalizzare l'attenzione sulle informazioni specifiche di una concentrazione o di una forma farmaceutica particolare purchè, per maggiori informazioni generali, la mancanza di documentazione sia giustificata e/o siano fatti riferimenti ad un altro dossier *inoltrato nello stesso momento.*

Per le domande semplificate, il richiedente dovrà specificare a norma di quale parte dell'articolo 4.8 (a) (i), (ii) o (iii) della Direttiva 65/65/CEE (modificata dalla 87/21/CEE) dovrà presentare una lista di documenti a supporto della domanda. Dovranno essere fornite copie complete di quei riferimenti che il richiedente ritenga importanti per la domanda (tradotti, se necessario). Questi riferimenti devono essere considerati e discussi nelle relazioni degli esperti.

INDICE

La Parte I dovrà contenere l'indice di tutta la documentazione inoltrata. L'indice dovrà sottolineare in particolare la posizione (numero di volume e pagina, se possibile) degli studi riportati nella documentazione farmaceutica, farmacotossicologica e clinica.

PARTE I: *Riassunto del dossier*

PARTE I A: *Dati amministrativi*

1. Nome della specialità medicinale, con la Denominazione Comune Internazionale (International Nonproprietary Name) del/i principio/i attivo/i.

2. Forma farmaceutica (inclusa la via di somministrazione), dosaggio e confezione.

2a. Nel caso di un prodotto «essenzialmente simile» (Art. 4.8 (a) (iii) Direttiva 65/65/CEE modificata) ad un prodotto già autorizzato, devono essere dichiarati la data ed il riferimento (con l'appropriata certificazione) della prima autorizzazione nella Comunità, nonchè la conferma che il prodotto è in commercio nel Paese a cui si sta presentando la domanda.

3. Nome/i e indirizzo/i:

a) del titolare dell'autorizzazione
b) del richiedente, se diverso da *a)*
c) del responsabile dell'immissione in commercio del prodotto nello Stato al quale si fa la domanda
d) del/i produttore/i del principio attivo e del prodotto finito (compresa una descrizione delle fasi di produzione che vengono eseguite)
e) dell'importatore (ove esistente)
f) del distributore (ove esistente).

4. Contenuto e numero dei volumi forniti a supporto della domanda. Nel caso di una domanda multistato devono essere indicate le differenze dal fascicolo in base al quale è stata concessa l'autorizzazione alla immissione in commercio nello Stato membro di origine.

5. Data e firma del richiedente.

PARTE I B: *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*

1. Nome della specialità medicinale.

2. Composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi ed eccipienti, la cui conoscenza è essenziale per una somministrazione appropriata della specialità medicinale; per le droghe vegetali anche i costituenti con attività terapeutica nota; dovranno essere usate le Denominazioni Comuni Internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della Sanità ove esistano, o in caso contrario, il nome comune normalmente utilizzato e la descrizione botanica o chimica.

3. Forma farmaceutica (inclusa la via di somministrazione).

4. Proprietà farmacologiche e, ove tali informazioni siano utili a scopo terapeutico, proprietà tossicologiche e farmacocinetiche.

5. Informazioni cliniche:

5.1 Indicazioni terapeutiche
5.2 Controindicazioni
5.3 Effetti indesiderati (frequenza e gravità)
5.4 Speciali precauzioni d'uso; nel caso particolare delle droghe vegetali per la preparazione di infusi, le istruzioni per preparare l'infuso: quantità di acqua e del vegetale, temperatura, tempo di contatto
5.5 Uso durante la gravidanza e l'allattamento
5.6 Interazione con altri medicamenti ed interazioni di altro genere
5.7 Posologia e modo di somministrazione per gli adulti e, ove necessario, per i bambini (e/o anziani)
5.8 Sovradosaggio (sintomi, procedura di emergenza, antidoti)
5.9 Avvertenze speciali
5.10 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

6. Informazioni farmaceutiche:

6.1 Incompatibilità (principali)
6.2 Periodo di validità (quando necessario, dopo ricostituzione del prodotto o dopo la prima apertura)
6.3 Precauzioni particolari per la conservazione
6.4 Natura e capacità del contenitore
6.5 Nome o ragione sociale, sede o domicilio fiscale dell'azienda titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio.

Per le domande multistato: quali sono i punti in cui le informazioni di cui sopra differiscono dal testo approvato dallo Stato membro in cui la domanda è stata depositata per la prima volta evidenziando le differenze (per esempio con un asterisco).

PARTE I C: *Relazioni degli esperti su:*

1. Documentazione chimica, farmaceutica e biologica
2. Documentazione tossicologica e farmacologica
3. Documentazione clinica.

PARTE II: *Documentazione chimica, farmaceutica e biologica*

Tutte le procedure analitiche descritte nelle varie sezioni della Parte II, documentazione chimica, farmaceutica e biologica dovranno essere sufficientemente dettagliate così da consentire la riproducibilità se necessario (es. da un laboratorio ufficiale).

Tutte le procedure dovranno essere convalidate e dovranno essere forniti i risultati degli studi di convalida.

Nota: I requisiti addizionali per i prodotti biologici derivati da biotecnologia sono indicati con un asterisco (*), quelli per i prodotti fitoterapici con due asterischi (**).

PARTE II A: *Composizione*

1. Composizione della specialità medicinale

Denominazione dei componenti	Unità e/o formula percentuale	Funzione	Norme di riferimento
Principi attivi			
Altri componenti			

2. Contenitore (breve descrizione)

   Tipo di materiale del contenitore; composizione qualitativa; sistemi di chiusura e di apertura.

3. Formulazione(i) impiegata(e) per la sperimentazione clinica.

4. Studio della formulazione galenica

   Si dovrà fornire una spiegazione sulla scelta della formulazione, della composizione, dei costituenti e del recipiente (contenitore primario) corredata, se necessario, con dati sullo sviluppo galenico.
   Deve essere indicato e opportunamente giustificato il surdosaggio. Devono essere descritte dettagliatamente le prove condotte durante lo sviluppo galenico, ad esempio gli studi sulla dissoluzione in vitro per le forme farmaceutiche solide.

PARTE II B: *Procedimento di fabbricazione*

1. Formula di fabbricazione (compresi i particolari relativi alle dimensioni del lotto).

2. Procedimento di fabbricazione (compresi i controlli in corso di fabbricazione).
   Nel caso in cui le materie prime siano preparati di droghe vegetali, la descrizione del procedimento di fabbricazione e controllo dovrà essere riportata nella Parte II C (**).
   Nel caso di prodotti biologici o derivati da biotecnologia, qualora uno specifico componente attivo non sia isolato e qualora la fabbricazione del componente attivo sia un processo continuo potranno essere riportate in questo punto le informazioni principali della Parte II C, 1.2.5(B). (*).

3. Convalida del procedimento qualora sia usato un processo non standardizzato o il processo sia critico per il prodotto che viene descritto nelle specifiche del prodotto finito (dati sperimentali che dimostrino che il procedimento di fabbricazione a partire da materiali della qualità stabilita e con le attrezzature di produzione specificate, risulta adeguato e fornirà costantemente un prodotto della qualità richiesta).

PARTE II C: *Controllo delle materie prime*

1. Principi attivi

1.1 Specifiche e controlli di «routine».

1.1.1 Principi attivi descritti in una farmacopea.

1.1.2 Principi attivi non descritti in una farmacopea.

— Caratteri
— Saggi di identificazione
— Saggi di purezza (comprensivi dei limiti delle impurezze singole e totali, identificate e non identificate)

- fisici
- chimici
- biologici/immunologici (*)
- potenziale contaminazione da microrganismi, prodotti di microrganismi, pesticidi, metalli tossici, radioattività, agenti fumiganti, etc. (**)

— Altri saggi
— Dosaggio(i) e/o altra valutazione di attività (*)
— Dosaggio dei costituenti di droghe vegetali o di preparati di droghe vegetali con attività terapeutica nota (**)
— Nei casi di preparati di droghe vegetali si dovrà presentare una monografia della droga vegetale (**)

1.2 Dati scientifici

1.2.1 Nomenclatura

— Denominazione comune internazionale (INN International Nonproprietary Name)
— Denominazione chimica
— Altra denominazione
— Codice di laboratorio
— Nel caso di droghe vegetali (**):

- Nome scientifico della pianta, con il nome dell'autore di riferimento, varietà e chemotipo
- Parti utilizzate della pianta
- Nome del preparato

1.2.2 Descrizione

— Forma fisica
— Formula di struttura (compresi dati conformazionali per le macromolecole)
— Formula molecolare
— Massa molecolare relativa
— Chiralità
— Principali costituenti delle droghe vegetali sulla base di dati scientifici recenti (**)

1.2.3 Produzione

— Nome(i) ed indirizzo(i) del(i) fabbricante(i)
— Area geografica di provenienza della droga vegetale (**)
— Metodo di sintesi o di produzione
— Terreni di coltura e altri additivi (*)
— Descrizione del procedimento
— Solventi, reagenti; altri ingredienti (**)
— Catalizzatori
— Fasi di purificazione

1.2.4 Controllo di qualità nel corso della fabbricazione

— Materiali di partenza
— Controlli sui prodotti intermedi (quando è opportuno)
— Lotti di semina (primari e di lavoro) (*)
— Componenti dei terreni di coltura e altri additivi (*)
— Specifiche delle sostanze utilizzate durante il processo di purificazione (*)

1.2.5 (A) Sviluppo chimico del prodotto (per i principi attivi di origine chimica)

— Dimostrazione della struttura chimica (metodo di sintesi, prodotti intermedi fondamentali, analisi elementare, spettro di massa, NMR, IR, UV, altri)
— Potenziale isomerismo
— Caratteristiche fisicochimiche (solubilità, caratteristiche fisiche, polimorfismo, valori di pKa e pH, altri)

— Caratterizzazione completa della sostanza di riferimento primaria
— Convalida dei metodi analitici e commenti sulla scelta dei controlli di«routine»e degli standard (es. standard di lavoro).

(B) Sviluppo (per i principi attivi di origine biologica o derivanti da biotecnologia) (*)

— Vettore di espressione, cellula ospite, introduzione del vettore nella cellula ospite e suo stato
— Determinazione della sequenza e stabilità del gene clonato, comprese le sue regioni di controllo
— Metodologia di espressione
— Banca di semina primaria
— Stabilità delle caratteristiche della cellula ospite/vettore, anche alla fine del processo di produzione
— Modifiche post-traslazionali
— Evidenza strutturale per il componente attivo
— Criteri biologici e fisico-chimici
— Sviluppo analitico e convalida e commenti sulla scelta dei controlli di routine e degli standards

(C) Sviluppo (per principi attivi di origine vegetale) (**)

(C) 1. Droghe vegetali

— descrizione della droga vegetale

• macroscopica
• microscopica

— Composizione e ricerca analitica dei componenti e caratteristiche fisiche
— Ricerca di sofisticazioni con componenti tossici conosciuti
— Sviluppo analitico e convalida, commenti sulla scelta dei controlli di «routine» e delle specifiche

(C) 2. Preparati di droghe vegetali (es. estratti in polvere)

— Profilo chimico analitico (qualitativo e quantitativo)
- Ricerca di componenti tossici e/o adulteranti
— Sviluppo analitico e convalida, commenti sulla scelta dei controlli di «routine» e delle specifiche

1.2.6 Impurezze

— Impurezze potenziali derivanti dalla sintesi
— Procedure analitiche e limiti di sensibilità
— Impurezze e devianti strutturali trovati
— Impurezze potenziali che si possono originare dal sistema cellula ospite/vettore (*)
— Impurezze potenziali che si possono originare durante la produzione e la purificazione
— Sostanze potenziali con deviazioni strutturali che si possono originare durante le fasi di trascrizione, translazione e posttranslazione (*)
— Metodi di rivelazione della potenziale contaminazione delle droghe vegetali da microrganismi e prodotti di microrganismi, pesticidi, agenti fumiganti, metalli tossici, radioattività etc. (**)
— Potenziale contraffazione e sofisticazione di droghe vegetali (**)

1.2.7 Controllo del lotto

— Lotti esaminati (data di produzione, luogo di produzione, dimensioni del lotto ed impiego del lotto, compresi lotti impiegati in sperimentazioni precliniche e cliniche)
— Risultati dei controlli
— Sostanze di riferimento, primarie e altre (risultati dei controlli)

2. Altri componenti

2.1 Specifiche e controlli di «routine»

2.1.1 Componenti descritti in una farmacopea
2.1.2 Componenti non descritti in una farmacopea

— Caratteri
— Saggi di identificazione
— Saggi di purezza (compresi i limiti delle impurezze singole e totali, identificate e non identificate)

• fisici
• chimici
• biologici/immunologici (*)

— Altri saggi
— Dosaggio(i) e/o valutazione (quando necessario).

2.2 Dati scientifici

Se necessario, fornire dati relativi, per esempio, ad eccipienti usati per la prima volta in prodotti medicinali (vedi II C.1.2)

3. Materiali di confezionamento (confezionamento primario)

3.1 Specifiche e controlli di «routine»

— Tipo di materiale
— Tipo di assemblaggio
— Specifiche di qualità (controlli di routine) e procedure di controllo

3.2 Dati scientifici

— Studi di sviluppo sulla scelta del materiale di confezionamento
— Analisi del lotto, risultati analitici

PARTE II D: *Controlli sui prodotti intermedi (se del caso)*

Sarà opportuno operare una distinzione tra i controlli in corso di fabbricazione (parte II B) e i controlli sui prodotti intermedi.

PARTE II E: *Prove di controllo sul prodotto finito*

1. Specifiche e controlli di «routine»

1.1 Specifiche del prodotto e controlli per l'approvazione (al momento della produzione) (caratteristiche generali, standards specifici)

1.2 Metodi di controllo

1.2.1 Le procedure di controllo per l'identificazione e la determinazione quantitativa del(i) principio(i) attivo(i), dovranno essere descritte in modo particolareggiato (compresi i metodi biologici e microbiologici, quando sono di rilievo) insieme ad altri saggi che comprendono quelli riportati nella monografia generale della Farmacopea Europea relativa alla forma farmaceutica usata.

— Saggi di identificazione
— Determinazione quantitativa dei principi attivi; inoltre, per le droghe vegetali e loro preparati, determinazione quantitativa dei componenti con attività terapeutica nota (**)
— Saggi di purezza
— Controlli tecnico-farmaceutici (es. dissoluzione)

1.2.2 Identificazione e determinazione degli eccipienti

— Saggi di identificazione delle sostanze coloranti ammesse
— Determinazione quantitativa delle sostanze conservanti, antimicrobiche o chimiche (con i relativi limiti).

2. Dati scientifici

2.1 Convalida dei metodi analitici e commenti sulla scelta dei saggi di «routine» e degli standard (es. standard di lavoro)

2.2 Analisi del lotto

— Lotti analizzati (data di produzione, luogo di produzione, dimensioni del lotto e suo impiego)
— Risultati ottenuti
— Sostanze di riferimento, primarie e altre (risultati dei controlli)

PARTE II F: *Stabilità*

1. Prove di stabilità sui principi attivi

— Lotti analizzati
— Protocollo generale di studio
  • Studi in condizioni accelerate
  • Studi in condizioni normali
— Procedure analitiche di controllo
  • dosaggio
  • determinazione dei prodotti di degradazione
  • convalida di tutte le procedure di controllo, con limiti di rilevabilità (compresi i risultati iniziali)

— Risultati delle prove
— Conclusioni

2. Prove di stabilità sul prodotto finito

— Specifiche di qualità per il periodo di validità proposto
— Lotti analizzati e tipo di confezione
— Protocollo di studio
  • studi a tempo reale
  • studi in altre condizioni
— Caratteristiche esaminate
  • caratteristiche fisiche
  • caratteristiche chimiche
  • caratteristiche cromatografiche
  • caratteristiche microbiologiche
  • caratteristiche relative al tipo di confezionamento (interazione del contenitore o della chiusura con il prodotto)
— Procedure analitiche di dosaggio:
  • descrizione delle procedure analitiche
  • convalida delle procedure analitiche
— Risultati delle prove (compresi quelli iniziali e i riferimenti ai prodotti di degradazione)
— Conclusioni
  • periodo di validità e condizioni di conservazione
  • periodo di validità dopo ricostituzione del prodotto o dopo che il contenitore è stato aperto per la prima volta.
— Studi di stabilità in corso

PARTE II Q: *Altre informazioni*

Questa parte è destinata alle informazioni che non rientrano in nessuna delle parti precedenti, quali, ad esempio, i saggi analitici usati durante lo sviluppo farmaceutico del prodotto, gli studi sul metabolismo e sulla biodisponibilità etc.

PARTE III: *Documentazione farmaco-tossicologica*

L'utilizzazione di documentazione a carattere bibliografico, secondo quanto disposto al punto 8 del secondo paragrafo dell'articolo 4 della Direttiva del Consiglio 65/65/CEE, come modificata dalla Direttiva 87/21/CEE, dovrà essere giustificata dall'esperto.

Per ogni prova devono essere fornite le seguenti informazioni:

1. Animali utilizzati (specie, ceppo, sesso, età, peso etc.)
2. Prodotto impiegato (numero del lotto, qualità, etc.)
3. Condizioni sperimentali, comprese dieta, modalità d'allevamento e stabulazione
4. Risultati

PARTE III A: *Tossicità per somministrazione singola*

PARTE III B: *Tossicità per somministrazioni ripetute*

1. Prove di tossicità subacuta (fino a 3 mesi)
2. Prove di tossicità cronica (oltre 3 mesi)

PROVE III C: *Studi sulla riproduzione*

1. Studi sulla fertilità e la capacità riproduttiva
2. Embriotossicità
3. Tossicità peri/postnatale

PARTE III D: *Potere mutageno*

1. in vitro
2. in vivo

PARTE III E: *Potere oncogeno/cancerogeno*

PARTE III F: *Farmacodinamica*

1. Effetti farmacodinamici relativi alle indicazioni proposte
2. Farmacodinamica generale
3. Interazioni tra i farmaci

PARTE III G: *Farmacocinetica*

1. Farmacocinetica dopo somministrazione singola
2. Farmacocinetica dopo somministrazioni ripetute
3. Distribuzione in animali normali e gravidi (es. autoradiografia)
4. Biotrasformazione

PARTE III H: *Tolleranza locale (tossicità)* (se del caso)

PARTE III Q: *Altre informazioni*

Questa parte è destinata ad eventuali informazioni che non rientrino in nessuna delle parti precedenti.

PARTE IV: *Documentazione clinica*

L'utilizzazione di una documentazione di tipo bibliografico, secondo quanto disposto al punto 8 del secondo paragrafo dell'articolo 4 della Direttiva del Consiglio 65/65/CEE, modificata con la Direttiva 87/21/CEE, dovrà essere giustificata dall'esperto.

PARTE IV A: *Farmacologia clinica*

1. Farmacodinamica

Per ogni studio dovranno essere presentate le seguenti informazioni:

1.1 Riassunto dello studio
1.2 Piano dettagliato della ricerca (protocollo)
1.3 Risultati, comprensivi di:

— caratteristiche della popolazione studiata
— risultati in termini di efficacia
— risultati clinici e di laboratorio rilevanti per la sicurezza (un'esposizione tabulare di questi dati è ritenuta utile)
— analisi dei risultati

1.4 Conclusioni
1.5 Riferimenti bibliografici, ove necessario.

Potrebbe essere necessaria una tabulazione riepilogativa di tutti gli studi secondo un ordine logico.

2. Farmacocinetica

I risultati delle sperimentazioni dovranno essere presentati secondo le popolazioni studiate:

— volontari sani
— pazienti
— gruppi speciali di pazienti e di speciali stati patologici (anziani, condizioni di alterata funzionalità epatica o renale, etc.)

Per ogni studio dovranno essere presentate le seguenti informazioni:

2.1 Riassunto dello studio
2.2 Piano dettagliato della ricerca (protocollo)
2.3 Risultati
2.4 Conclusioni
2.5 Riferimenti bibliografici, ove necessario.

Potrebbe essere necessaria una tabulazione riepilogativa di tutti gli studi secondo un ordine logico.

PARTE IV B: *Clinica*

La documentazione dovrà contenere una descrizione dettagliata di tutti gli studi eseguiti, compresi quelli non ancora terminati.

1. Sperimentazioni cliniche

Per ogni sperimentazione dovranno essere presentate le seguenti informazioni:

1.1 Riassunto dello studio
1.2 Descrizione dettagliata dei punti principali del piano di ricerca (protocollo) e metodo di analisi dei dati (o copia del protocollo stesso)
1.3 Risultati finali (o intermedi) comprensivi di:

— caratteristiche della popolazione studiata
— risultati in termini di efficacia:

- controlli clinici e di laboratorio
- principali parametri per la valutazione dell'efficacia
- altri parametri

— risultati clinici e di laboratorio riguardanti la sicurezza
— valutazione statistica dei risultati
— tabulazione dei dati relativi ai pazienti, comprensivi dei risultati dei controlli clinici e di laboratorio, esposti in modo tale da consentire un riferimento ai singoli pazienti.

1.4 Eventuale discussione dei risultati
1.5 Conclusioni
1.6 Dovranno essere forniti in allegato i seguenti elementi:

— piano della ricerca (se non compreso in 1.2)
— scheda di rilevamento dati
— i dati relativi ai singoli pazienti (se non compresi in 1.3)
— riferimenti bibliografici

2. Esperienze successive all'immissione in commercio (se disponibili).

2.1 Reazioni avverse ed eventi emersi dai rapporti di farmacovigilanza
2.2 Numero di pazienti trattati

3. Dati sperimentali pubblicati e non pubblicati (diversi da quanto riferito al punto 1.)

3.1 Informazioni sintetiche sulle sperimentazioni in corso o incompiute (comprendenti i motivi per cui le prove non sono state completate) con esaurienti dettagli sulle conclusioni emerse da tali studi in merito alla sicurezza.

3.2 Ulteriori informazioni

PARTE IV Q: *Altre informazioni*

PARTE V: *Informazioni speciali*

PARTE V A: *Presentazione farmaceutica*

1. Confezione
2. Etichetta
3. Foglio illustrativo

PARTE V B: *Campioni*

(quando richiesto; si veda a pagina 18 del presente Avviso ai richiedenti)

Elenco e descrizione dei campioni allegati alla domanda.

PARTE V C: *Autorizzazione/i alla produzione*

PARTE V D: *Autorizzazione/i all'immissione in commercio*

1. Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro d'origine e «Riassunto delle caratteristiche del prodotto» approvato da tale Stato.
2. Copia delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate da altri Stati membri.
3. Elenco dei paesi terzi in cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio.

ALLEGATO II

RELAZIONE DEGLI ESPERTI

Indice

PREPARAZIONE DELLE RELAZIONI DEGLI ESPERTI PRESENTATE DAL RICHIEDENTE

I. INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

In conformità a quanto disposto dall'articolo 2 della Direttiva 75/319/CEE, la parte farmaceutica, quella farmacotossicologica e quella clinica del dossier completo dovranno includere ciascuna una relazione dell'esperto. L'articolo 3 della stessa Direttiva stabilisce che la mancanza di una relazione dell'esperto opportunamente preparata costituisce motivo per il rifiuto della domanda. È stato sottolineato che una relazione dell'esperto preparata con cura e completamente aggiornata facilita notevolmente il compito delle Autorità competenti e contribuisce ad accelerare la trattazione della domanda. Per queste ragioni deve essere posta una particolare attenzione alla preparazione delle relazioni degli esperti.

In questo Allegato viene descritta la struttura delle relazioni degli esperti e vengono fornite alcune indicazioni circa il loro contenuto. È importante notare che la relazione dell'esperto deve comprendere una discussione critica sulle proprietà del prodotto. È necessario che l'esperto prenda una chiara posizione sul prodotto alla luce delle attuali conoscenze scientifiche e la difenda. Un semplice sommario delle informazioni contenute nella domanda non è considerato sufficiente. Poichè la relazione dell'esperto costituisce uno degli elementi essenziali che consentono alle Autorità di valutare le domande di autorizzazione nazionali, multistato o di concertazione, queste relazioni devono essere compilate da persone adeguatamente qualificate ed esperte.

Gli autori delle relazioni devono essere scelti sulla base della loro qualificazione ed esperienza; la loro nazionalità non è rilevante. In generale, la relazione dell'esperto accettata dallo Stato membro che in origine ha accordato l'autorizzazione all'immissione sul mercato sarà accettata anche dagli altri Stati membri, a condizione che questa sia stata adeguatamente aggiornata e strutturata in accordo all'Avviso ai richiedenti.

In generale la qualifica e l'esperienza richieste per la compilazione della relazione dell'esperto sono le seguenti:

— per l'esperto farmaceutico una laurea in discipline farmaceutiche (o, per i prodotti di biotecnologia, una laurea in un'altra disciplina pertinente alla materia) ed un'esperienza pratica nella ricerca e sviluppo e/o nella produzione, e/o nel controllo chimicofisico, biologico o microbiologico dei farmaci;
— per l'esperto farmacotossicologo una specializzazione in tossicologia e/o farmacologia, o in un altra disciplina pertinente alla materia ed una sufficiente esperienza pratica;
— per l'esperto clinico una laurea in medicina ed un'adeguata esperienza pratica.

Dopo aver scelto un esperto, che non necessariamente deve essere stato coinvolto personalmente nell'esecuzione delle prove sperimentali, la ditta delega allo stesso il compito di preparare una revisione critica della parte di competenza del dossier. È comunque la stessa ditta a rimanere responsabile di fronte alle Autorità competenti per i contenuti dell'intero dossier, comprese quindi le relazioni degli esperti.

Prima di redigere la relazione, l'esperto deve consultare la legislazione comunitaria sui farmaci e le relative raccomandazioni CEE (si veda il capitolo III).

La struttura proposta nel presente allegato per le relazioni degli esperti, segue l'ordine di presentazione degli argomenti previsto per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali, come descritto nell'Allegato I, ad eccezione dei casi in cui una differente presentazione degli argomenti venga giudicata dall'esperto essere più logica e scientifica.

La relazione dell'esperto deve consistere in una valutazione critica della qualità del prodotto, delle prove sperimentali condotte nell'animale e nell'uomo, ed evidenziare tutti i dati rilevanti per la valutazione. Deve essere redatta in modo tale da permettere a colui che legge di acquisire una buona conoscenza delle proprietà, qualità, metodi di controllo proposti, sicurezza, efficacia, vantaggi e svantaggi del prodotto.

Tutti i dati importanti dovranno essere riassunti in un allegato alla relazione dell'esperto e, quando sia possibile, dovranno essere presentati in forma tabulare o grafica; a titolo di guida per i richiedenti, alcuni esempi di tabelle per i dati sono incluse nel presente allegato, ma altre forme di tabulazione potranno essere utilizzate se ritenute più appropriate. L'esperto dovrà effettuare una completa analisi dei dati originali ed approvare l'eventuale riassunto.

Ogni domanda dovrà essere accompagnata dalle tre relazioni degli esperti relative a ciascuna delle tre parti della documentazione:

a) valutazione chimica, biologica e farmaceutica (di norma meno di 10 pagine, seguite dalle tabelle e da un eventuale sommario);
b) valutazione tossicologica e farmacologica (di norma meno di 25 pagine, seguite da un sommario e dalle tabelle);
c) valutazione clinica, dando particolare rilievo agli studi di importanza fondamentale (di norma meno di 25 pagine, seguite da un sommario e dalle tabelle);

Profilo del prodotto:

Ad ogni relazione dell'esperto dovrà essere premesso un «profilo del prodotto» (1-2 pagine) costituito da un breve estratto del riassunto delle caratteristiche del prodotto e che riprende i seguenti punti fondamentali:

a) Tipo della domanda

— prodotto essenzialmente simile ad uno già immesso in commercio, o
— un nuovo principio attivo, o
— una nuova associazione di principi attivi noti, o
— una nuova forma farmaceutica, o
— un nuovo dosaggio, o
— un'estensione delle indicazioni

b) Proprietà chimiche e farmacocinetiche

— la struttura chimica del/dei principio/i attivo/i
— la proprietà chimico-fisiche del/dei principio/i attivo/i e le caratteristiche della forma farmaceutica nel caso questa potesse avere effetto sui parametri cinetici e sull'efficacia clinica.

c) Indicazioni

— le indicazioni terapeutiche proposte in relazione alla posologia e la loro giustificazione;
— la classificazione farmacologica e terapeutica del/dei principio/i attivo/i definendone il meccanismo d'azione

d) Precauzioni

— precauzioni ed avvertenze più significative derivanti dai risultati principali degli studi preclinici, sia di tossicologia che di farmacologia animale

e) Commercializzazione

— le autorizzazioni all'immissione in commercio concesse in altri paesi e quelle in via di concessione;
— l'esistenza di una farmacovigilanza successiva all'immissione sul mercato.

Questo profilo del prodotto, essendo un estratto del riassunto delle caratteristiche del prodotto stesso, non deve essere firmato dall'esperto.

Le relazioni degli esperti ed il riassunto dei dati dovranno riportare dei precisi riferimenti ai volumi ed alle pagine in cui si trovano gli studi specifici o le altre informazioni contenute nelle tabulazioni delle singole relazioni sperimentali e nel fascicolo. È opportuno che tali riferimenti vengano riportati sul margine destro del testo, e in una colonna separata o in testa alle tabelle.

Per le domande presentate secondo la procedura multistato, la relazione dell'esperto dovrà considerare tutti i dati sottoposti a supporto della domanda, compresa ogni altra informazione acquisita successivamente alla concessione dell'approvazione originaria. Inoltre, in tutti quei casi in cui il richiedente sottoponga ulteriori dati in risposta a specifiche richieste ed obiezioni poste dagli Stati membri relative alla domanda, dovrà essere presentata un'appropriata integrazione alla relazione dell'esperto.

La relazione dell'esperto dovrà riportare la firma del o degli esperti ed il luogo e la data di stesura. Alla relazione dovrà essere allegata una breve nota di informazione (1 pagina) sull'esperto (o sugli esperti): nome, curriculum degli studi, formazione professionale, attività svolta. Dovrà essere dichiarato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

II. RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE CHIMICA, FARMACEUTICA E BIOLOGICA

La relazione dell'esperto farmaceutico dovrà essere preceduta da un profilo del prodotto (vedi sopra).
La relazione dell'esperto farmaceutico dovrà essere una valutazione critica della metodologia, dei risultati e delle conclusioni nell'ordine seguente:

1. Composizione
2. Metodo di fabbricazione
3. Controllo delle materie prime

a) principio/i attivo/i
b) altri componenti
c) materiali di confezionamento (confezionamento primario).

4. Controlli sui prodotti intermedi
5. Controlli sul prodotto finito
6. Stabilità
   a) prove di stabilità sul principio attivo
   b) prove di stabilità sul prodotto finito

7. Altre informazioni
8. Conclusioni
9. Bibliografia
10. Informazioni sull'esperto farmaceutico

Alle pagine 49 e seguenti, sono riportati i modelli che possono essere usati dall'esperto farmaceutico per la compilazione delle tabelle riassuntive.
L'uso di questi modelli facilita una presentazione chiara e ordinata dei dati.

Il modello può comunque essere adattato, se necessario, per le singole autorizzazioni all'immissione in commercio estendendo o riducendo le sezioni, o aggiungendone delle altre od omettendole, qualora non siano rilevanti. È possibile utilizzare una diversa presentazione tabulare dei dati, ma l'intestazione delle tabelle deve mantenere la medesima impostazione, cioè:

Nome della ditta: *Nome della specialità medicinale:* *Nome del principio attivo:*	*Tabella riassuntiva relativa alla Parte . . . della documentazione*	*(Spazio riservato alla Autorità Nazionale)*

Si dovrà far riferimento al volume appropriato e alla/e pagina/e della Parte II della documentazione o ad altre parti rilevanti dell'intero dossier. Lo spazio per i «commenti» è riservato al responsabile della competente Autorità nazionale dello Stato membro interessato e dovrà essere perciò lasciato in bianco dal richiedente.

«Drug Master File» (informazioni riservate)

Il richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco ha la responsabilità di garantire che vengano fornite alle autorità le informazioni complete. Il richiedente dovrà quindi accordarsi con chi presenta separatamente un Drug Master File completo sul principio attivo per assicurare che siano fornite tutte le informazioni pertinenti sia come parte della documentazione chimico-farmaceutica (Parte II) che nella relazione dell'esperto farmaceutico (Parte IC).
Alcuni Stati membri (Danimarca, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Olanda ed Regno Unito) permettono la presentazione separata di parti riservate sulla produzione del principio attivo in un documento confidenziale. Qualora tali informazioni siano fornite separatamente, deve essere fornita una relazione dell'esperto che prenda in esame ogni aspetto non considerato nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto.

VALUTAZIONE

Si presume che, poichè l'esperto farmaceutico ha scritto e firmato la relazione dell'esperto, egli sia completamente convinto che il prodotto così formulato sia della qualità appropriata e che i saggi di controllo ed i limiti proposti siano adeguati ad assicurare che i lotti prodotti industrialmente abbiano costantemente i requisiti di qualità richiesti.

L'esperto farmaceutico non dovrà inoltre sostenere questa opinione come sua conclusione, ma dovrà criticamente revisionare e discutere gli elementi riportati nella documentazione e nelle tabelle riassuntive che lo hanno indotto a dare questo giudizio. A questo punto possono essere inclusi alcuni elementi di valutazione, quali:

1. Composizione del prodotto

Una discussione sulle differenze tra la composizione della formulazione usata nella sperimentazione clinica e quella scelta per la forma farmaceutica definitiva ed il significato di tali differenze (in particolare, in relazione alla biodisponibilità del prodotto).

2. Studio della formulazione

Si dovrà discutere la scelta della forma farmaceutica in relazione alle indicazioni volute. Per quanto riguarda i prodotti nei quali la biodisponibilità è critica, devono essere discussi i dati sulla biodisponibilità ed i saggi di controllo routinari previsti per garantire che la biodisponibilità sia costante da lotto a lotto (con una giustificazione per i limiti dei saggi in vitro).
Nei casi in cui l'assorbimento in vivo del/dei principio/i attivo/i nell'uomo sia basso, l'esperto dovrà discutere i dati e concludere se ciò sia da riferirsi alle proprietà intrinseche del farmaco o se sia da rapportare alla particolare forma farmaceutica.
Si dovrà discutere la scelta e la concentrazione degli additivi (conservanti, antiossidanti ed altri) e si dovrà dimostrare che sono state scelte le concentrazioni ottimali per quanto riguarda la loro funzione prevista nel prodotto.
In particolare si dovranno discutere i risultati dei saggi per l'efficacia dei conservanti in relazione alla conservazione, ricostituzione, diluizione e uso del prodotto.
Nei casi di richieste particolari per principi attivi con uno o più centri chirali si deve procedere secondo le indicazioni sullo stereoisomerismo riportate di seguito dove vengono indicati i requisiti sia per i dati che vanno inclusi nella documentazione chimica e farmaceutica (Parte II), nella documentazione tossicològica e farmacologica (Parte III), nella documentazione sulla farmacologia umana e sugli studi clinici (Parte IV), che per la discussione nelle tre relazioni degli esperti sulla documentazione (Parte I C).

3. Stereoisomerismo

Quando un nuovo principio attivo contiene uno o più centri chirali, è necessario specificare se sono stati usati degli stereoisomeri specifici o una miscela di stereoisomeri nel corso degli studi sull'animale e sull'uomo ed è necessario che le informazioni date siano messe in relazione alla forma del principio attivo che si intende usare nel prodotto finale da commercializzare.
È necessario fornire dettagli sulla separazione chimica di diverse forme chirali da usarsi nei vari saggi riportati nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.
Eventuali problemi relativi allo stereoisomerismo, che dovranno essere discussi nella relazione dell'esperto appropriata e con riferimenti incrociati, dovrebbero comprendere:

— la costanza del rapporto tra gli stereoisomeri da lotto a lotto, nei vari lotti usati;
— i problemi tossicologici;
— gli aspetti farmacologici (evidenziando quali stereoisomeri hanno le proprietà farmacologiche desiderate);
— gli aspetti farmacocinetici (comprese informazioni sul metabolismo relativo degli stereoisomeri);
— l'estrapolazione dei dati preclinici (prestando particolare attenzione agli eventuali problemi relativi alle differenze tra specie nel trattamento con stereoisomeri);
— gli aspetti clinici significativi.

Nei casi in cui sia stata messa precedentemente in commercio una miscela di stereoisomeri e venga riproposto per la commercializzazione un prodotto contenente un solo isomero, è necessario presentare una documentazione completa su tale isomero.

4. Metodo di produzione

Una discussione su come il particolare metodo di produzione ed i saggi di controllo nel corso della produzione possano garantire che i lotti prodotti siano della qualità richiesta e che tutte le singole unità di dosaggio costituenti il lotto siano accettabili.

5. Convalida del procedimento

Una discussione che valuti come i dati diano la garanzia richiesta di adeguata qualità del prodotto (ad es.: che una condizione di sterilizzazione non standardizzata dia un livello di garanzia accettabile della sterilità del prodotto).

6. Controllo dei principi attivi descritti in farmacopea

Una discussione sulle impurezze della materia prima (specialmente se è stata preparata con un metodo dal quale è possibile derivino impurezze non riportate nella monografia di farmacopea). Inoltre, per possibili impurezze delle quali può non essere previsto il controllo dalla monografia, va incluso un riferimento incrociato alla relazione dell'esperto tossicologico per la discussione della possibile tossicità di queste impurezze, nonchè l'indicazione dei livelli trovati nei lotti prodotti e relativi limiti proposti.

7. Controllo dei principi attivi non descritti in farmacopea

Una discussione sull'adeguatezza del metodo di produzione e sui controlli adottati per produrre su scala industriale e costantemente materie prime della qualità appropriata; una interpretazione sulla dimostrazione della struttura, isomerismo, un commento sulle caratteristiche fisiche e chimiche in rapporto alle specifiche (ad es. la necessità della determinazione della grandezza delle particelle per un farmaco scarsamente solubile).

L'esperto dovrà rivedere attentamente i dati relativi alle impurezze reali e potenziali che derivino dalla sintesi e, unitamente ai dati derivati dagli studi di convalida analitica, dovrà giustificare come sono stati stabiliti i limiti per il controllo delle impurezze singole e totali.

L'esperto dovrà anche discutere accuratamente l'analisi comparativa dei livelli di impurezze nei lotti del prodotto attivo usati negli studi tossicologici, nelle prove cliniche e nei lotti industriali da usare per la commercializzazione allo scopo di verificare se i livelli delle impurezze sono variati e come i limiti fissati nelle specifiche per le impurezze si rapportano ai livelli trovati.

Per principi attivi sia descritti che non descritti in farmacopea,

— il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto deve conoscere le impurezze rilevanti presenti nel principio attivo prodotto dal fabbricante indicato, e la relazione dell'esperto farmacologo e tossicologo dovrà, quando è necessario, considerare le impurezze rilevanti presenti nel principio attivo e dare una valutazione critica su quanto è noto riguardo ai potenziali effetti farmacologici e tossicologici. Sarà necessario che l'esperto consideri i limiti proposti delle impurezze in relazione alla tossicologia delle impurezze, e del principio attivo, alla via di somministrazione, alla dose giornaliera, all'età dei pazienti ai quali il prodotto è diretto (ad es. bambini o anziani), alla durata della terapia, alle indicazioni terapeutiche proposte per la specialità medicinale.

Per droghe vegetali e loro preparati dovranno essere riassunti i saggi per la verifica dell'assenza di contaminanti potenziali (microrganismi, pesticidi, fumiganti, radioattività, metalli tossici, etc.). Nel caso di preparati di droghe vegetali si dovrà discutere la possibilità di accumulo di pesticidi o di diminuzione dei microorganismi rispetto alla droga vegetale e i potenziali residui di agenti fumiganti, e inoltre i livelli trovati nei lotti di produzione industriale e i relativi limiti proposti.

8. Altri componenti

Una discussione sull'adeguatezza delle specifiche proposte. Per nuovi eccipienti sono necessari dati completi con riferimento incrociato ai dati riportati nella Relazione dell'esperto di tossicologia.

9. Materiale di confezionamento (confezionamento primario)

Una discussione sui risultati degli studi sulla adeguatezza del materiale di confezionamento in rapporto alle condizioni di conservazione proposte e all'uso del prodotto (ad es. protezione dall'umidità). Inoltre, una discussione sulle specifiche ed i risultati del lotto.

10. Saggi di controllo sui prodotti intermedi

Quando alcuni saggi non sono eseguiti routinariamente sul prodotto finito, perché vengono controllati i prodotti intermedi, si dovranno discutere e giustificare i motivi.

11. Saggi di controllo sul prodotto finito

Una discussione sull'adeguatezza delle specifiche proposte e sui metodi di controllo. È necessario giustificare la scelta dei saggi ed i limiti (in particolare per la determinazione quantitativa dei componenti attivi e per i saggi di purezza) in rapporto ai risultati degli studi di convalida analitica, all'analisi dei lotti ed ad ogni informazione sulla variabilità nella produzione (compresi i risultati degli studi di convalida di processo). È necessario confrontare i risultati delle analisi dei lotti di produzione per dimostrare la riproducibilità del processo di produzione del prodotto. Se necessario possono essere presi in considerazione i risultati delle prove in corso.

12. Stabilità del principio attivo

Una discussione sulle conclusioni riguardanti la variabilità dei lotti di principio attivo in stabilità, le condizioni di conservazione più adeguate e il periodo di conservazione prima del ricontrollo per verificare la conformità alle specifiche. L'esperto dovrà anche discutere l'importanza dei prodotti di degradazione e fare riferimento alla relazione dell'esperto tossicologo per informazioni riguardanti la loro tossicità.

13. Stabilità del prodotto finito

Una discussione sui risultati delle prove di stabilità e analisi dei dati (comprese le informazioni sul contenuto di principio attivo e sul contenuto di prodotti di degradazione significativi, con un commento su eventuali discrepanze tra questi dati), e una discussione sulla variabilità fra lotti della specialità nella confezione finale. Deve essere spiegato il metodo di calcolo o di valutazione del periodo di validità e si deve fornire una giustificazione per quanto riguarda le condizioni di conservazione raccomandate. Deve essere spiegato su quale base vengono fornite le raccomandazioni per la conservazione durante la commercializzazione e l'uso del prodotto.

14. Altre informazioni

Una discussione sui risultati di altri saggi, in particolare sulla convalida dei metodi di dosaggio impiegati negli studi di metabolismo e di farmacocinetica, con particolare attenzione all'adeguatezza di questi metodi.

15. Bibliografia

Deve essere fornito un elenco dei riferimenti bibliografici utilizzati, in aggiunta a quelli contenuti nel dossier, realizzato in accordo alle norme internazionali accettate nella Dichiarazione di Vancouver del 1979 su «Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals» o al sistema usato nel «Chemical Abstracts».

16. Informazioni riguardanti gli esperti.

Dovranno essere brevemente riassunte le qualifiche e l'esperienza dell'esperto/i (pag. 41). Sebbene un solo esperto possa assumere la responsabilità delle relazione, altri esperti possano contribuire alla sua preparazione in base alla loro esperienza.

DOCUMENTAZIONE
PARTE II
Allegati alla Relazione dell'Esperto
MODELLI PER LA
TABULAZIONE,
CONSIGLIATI
POSSIBILITA DI
USARE MODELLI
ALTERNATIVI
OBBLIGATORIO
RIASSUNTO SCRITTO
FACOLTATIVO
RELAZIONE DELL'ESPERTO
(massimo 10 pagine)

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 1

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II A: COMPOSIZIONE</td></tr>
<tr><td colspan="2">Descrizione del prodotto: Volume Pag.</td><td>(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td rowspan="9"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Composizione completa: Volume Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Principi attivi — Unità e/o formula percentuale

Altri componenti</td></tr>
<tr><td colspan="2">Contenitore (breve descrizione): Volume Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Formulazioni per le sperimentazioni cliniche : Volume Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Principi attivi — Unità e/o formula percentuale

Altri componenti</td></tr>
</table>

1. Composizione (Parte II A)

Si dovrà indicare la composizione qualitativa e quantitativa completa della specialità medicinale espressa per unità e/o in percentuale. Nel caso in cui i principi attivi siano droghe vegetali o loro preparati, potrà essere necessario specificare la quantità dei componenti che determinano l'attività terapeutica. Si dovrà fornire una breve descrizione del contenitore (e chiusura), specificando il tipo di materiali del contenitore e la modalità di apertura. Qualora la composizione del prodotto usato nelle sperimentazioni cliniche differisse da quella prescelta, si dovranno indicare le differenze della composizione.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 2

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II A: FORMA FARMACEUTICA - STUDIO DELLA FORMULAZIONE GALENICA</td></tr>
<tr><td colspan="2">Riassunto dello studio di formulazione: Volume Pag.</td><td>(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td rowspan="8"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Giustificazione della scelta dei componenti</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Giustificazione dell'ottimizzazione della concentrazione dei conservanti nella composizione</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Riassunto degli studi di compatibilità con altri prodotti (se del caso)
Volume Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
</table>

Studio della formulazione galenica

Si dovranno riassumere gli elementi fondamentali dello sviluppo galenico che hanno permesso di stabilire che la forma farmaceutica prescelta e la formulazione proposta sono corrette per le indicazioni descritte nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. Tale riassunto dovrà motivare la scelta dei componenti e l'ottimizzazione della concentrazione dei conservanti presenti nella formulazione. Si dovranno riassumere i dati di compatibilità con altri prodotti (per es. nei casi di prodotti che devono essere diluiti e somministrati per via endovenosa) e con il contenitore (per es. assorbimento, cessione).

In questa parte si dovranno riassumere i principali studi di biodisponibilità in vivo e commentare i saggi di routine proposti per il prodotto finito (e che garantiscono il controllo della biodisponibilità da lotto a lotto).

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 3

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II A: FORMA FARMACEUTICA - STUDIO DELLA FORMULAZIONE GALENICA</td></tr>
<tr><td colspan="2">Riassunto degli studi di compatibilità con il contenitore/chiusura
Volume Pag.</td><td>(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Riassunto degli studi di biodisponibilità/bioequivalenza in vivo
Volume Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Dati di dissoluzione in vitro sui prodotti utilizzati negli studi di biodisponibilità in vivo Volume Pag.</td></tr>
</table>

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 4

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		
Parte II B: METODO DI PREPARAZIONE		
Formula di fabbricazione: Volume Pag.		(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Dimensione del lotto: Formula:		
Procedimento di fabbricazione (compresi i controlli in corso di fabbricazione e l'assemblaggio): Volume Pag.		

2. Procedimento di fabbricazione (Parte II B)

Si dovrà riassumere la formula di fabbricazione, il procedimento di produzione del prodotto finito, i controlli in processo e le particolari precauzioni per la fabbricazione.

Nel caso siano utilizzate come materie prime preparati di droghe vegetali, la loro fabbricazione dovrà essere riassunta nella Parte II C (Tabella 6).

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 5

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II B: PROCEDIMENTO DI FABBRICAZIONE - CONVALIDA DEL PROCESSO PRODUTTIVO</td></tr>
<tr><td colspan="2">Riassunto degli studi sperimentali: Volume Pag.</td><td>(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td></tr>
</table>

Convalida del processo produttivo

Si dovranno riassumere gli elementi fondamentali degli studi di convalida condotti per garantire che il procedimento di fabbricazione proposto è adeguato e fornirà costantemente un prodotto della qualità richiesta.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 6

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI	
Specifiche e controlli di routine: Volume Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
(a) Principi attivi descritti in una farmacopea (b) Principi attivi non descritti in una farmacopea	
Riassunto delle specifiche e controlli di routine - Volume	
Caratteri Pag.	
Saggi di identificazione : Pag.	
Saggi di purezza: Pag.	
Fisica: Chimica Biologica/immunologica	
Altri saggi: Pag.	
Dosaggio/altra valutazione di attività: Pag.	

3. Controllo dei componenti attivi (Parte II C)

a. *Componenti attivi*

Per principi attivi descritti in una farmacopea si dovranno riassumere i controlli eseguiti routinariamente sui lotti. Qualora tali controlli siano diversi da quelli descritti in farmacopea, si dovrà dimostrare che il principio attivo possiede i requisiti di qualità riportati in farmacopea.

Per principi attivi descritti in una farmacopea che vengono acquistati, si dovranno riassumere le procedure di controllo adottate per confermare l'adeguatezza del principio attivo. Se il metodo di produzione del principio attivo lascia intravedere la possibilità della presenza di impurezze non descritte nella monografia di farmacopea, si dovranno fornire informazioni sui saggi analitici supplementari e l'analisi del lotto per giustificarne l'uso e i limiti proposti.

Se il principio attivo è una droga vegetale, si dovrà riassumere la relativa monografia (riportando le specifiche e la descrizione delle procedure di controllo).

Dovranno essere chiaramente indicati i costituenti di una droga vegetale che determinano l'attività terapeutica.

Per le droghe vegetali e loro preparati, si dovranno riportare in breve i saggi condotti per la verifica dell'assenza di contaminanti potenziali (microrganismi, pesticidi, agenti fumiganti, metalli tossici, radioattività, ecc.).

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 7

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI: DATI SCIENTIFICI

Relazioni strutturali con altri farmaci conosciuti		(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
1. NOMENCLATURA: Volume Pag		
Denominazione comune internazionale: Denominazione chimica: Altra denominazione Codice di laboratorio: Denominazione approvata dalle autorità nazionali: Per principi attivi costituiti da droghe vegetali: Nome botanico e dell'autore di riferimento: Definizione dei preparati di droga vegetale:		
2. DESCRIZIONE: Volume Pag.		
Forma fisica:		
Formula di struttura (compresi i dati conformazionali, se necessario):		
Formula molecolare	Massa molecolare relativa	
Chiralità:		

Per i principi attivi non descritti in una farmacopea si dovranno riassumere le specifiche ed i controlli di «routine»; i dati scientifici relativi a nomenclatura, descrizione, produzione, controllo di qualità durante il processo di produzione; lo sviluppo chimico (compresa la dimostrazione della struttura chimica, isomerismo potenziale, caratteristiche fisico-chimiche e convalida delle procedure di analisi); le impurezze potenziali e quelle effettivamente riscontrate, l'analisi del lotto.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 8

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI NON DESCRITTI IN UNA FARMACOPEA- DATI SCIENTIFICI (FABBRICAZIONE)	
Nome e indirizzo del fabbricante: Volume Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Metodo di sintesi o di produzione: Pag	
Descrizione del procedimento: Pag	
Solventi e reagenti	
Catalizzatori	
Fasi di purificazione: Pag.	
Fasi di essiccamento e granulazione: Pag.	

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 9

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME- PRINCIPI ATTIVI NON DESCRITTI IN UNA FARMACOPEA- DATI SCIENTIFICI (CONTROLLO QUALITA' NEL CORSO DELLA FABBRICAZIONE) (Volume)		
Materie Prime Pag.	Specifiche	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Controlli su prodotti intermedi Pag.	Specifiche	
Sostanze usate nella fase di purificazione Pag.		
Sostanze	Specifiche	

Relazione dell'Esperto farmaceutico
Tabella 10

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI NON DESCRITTI IN UNA FARMACOPEA - DATI SCIENTIFICI (SVILUPPO CHIMICO) (Volume)

Dimostrazione della struttura chimica Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Metodo di sintesi: Prodotti intermedi fondamentali: Analisi elementare (reale/teorica): MS: NMR: IR: UV: Altri:	
Isomerismo potenziale :Pag.	
Carbonio asimmetrico: Rotazione ottica: Isomeria cis-trans: Isomeria treo-eritro: Altri isomeri:	
Caratteristiche chimiche e fisiche Pag.	
Solubilità Caratteristiche fisiche Polimorfismo Valori di pKa e pH Altri	

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 11

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI NON DESCRITTI IN UNA FARMACOPEA - DATI SCIENTIFICI (SVILUPPO ANALITICO E CONVALIDA) VOLUME

Riassunto dello sviluppo analitico e studi di convalida Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 12

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI - DATI SCIENTIFICI (IMPUREZZE) (Volume)	
Impurezze potenziali derivanti dal metodo di sintesi: Pag.	Procedure analitiche e loro limiti di sensibilità o di quantificabilità
Impurezze potenziali derivanti dal processo di produzione e di purificazione: Pag.	Procedure analitiche e loro limiti di sensibilità o di quantificabilità
Impurezze potenziali e contaminanti nelle droghe vegetali (es. microorganismi, pesticidi, fumiganti, metalli tossici)	Procedure analitiche e loro limiti di sensibilità o di quantificabilità
Impurezze e devianti strutturali realmente trovate (con indicazione della quantità): Pag.	
COMMENTI:	
SPAZIO RISERVATO ALL'AUTORITA' NAZIONALE	

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 13

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - PRINCIPI ATTIVI - DATI SCIENTIFICI (ANALISI DEI LOTTI)
(Volume)

Lotti esaminati: Pag.		(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Data di produzione: Luogo di produzione: Dimensioni del lotto: Numero di lotto: Impiego del lotto (inclusi impieghi per sperimentazioni cliniche e precliniche)		
Risultati dei tests: Pag.		
Numero del lotto:		
Aspetto Saggi di identificazione Saggi di purezza - Fisica - Chimica - Biologica/immunologica Altri saggi Dosaggio(i)/ valutazione attività		
Standard di riferimento (risultati analitici) Pag.		
Aspetto Saggi di identificazione Saggi di purezza - Fisica - Chimica - Biologica/immunologica Altri saggi Dosaggio(i) valutazione attività		

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 14

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - ALTRI COMPONENTI - SPECIFICHE E CONTROLLI DI ROUTINE
(Volume)

	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
1. Altri componenti descritti in una farmacopea Pag.	
2. Altri componenti non descritti in una farmacopea Pag. Aspetto Saggi di identificazione Saggi di purezza - Fisica - Chimica - Biologica/Immunologica Altri saggi Dosaggio(i) e/o altra valutazione di attività	

b. *Altri componenti*

Per gli altri componenti descritti in una farmacopea si dovranno riassumere i saggi eseguiti di «routine». Qualora tali saggi siano diversi da quelli riportati in farmacopea si dovrà dimostrare che i componenti soddisfano i requisiti di qualità previsti dalla farmacopea.

Per gli altri componenti non descritti in farmacopea, si dovranno riassumere le specifiche e indicare, in sintesi, i controlli di «routine». Per eccipienti utilizzati per la prima volta in prodotti medicinali si dovranno fornire nella documentazione dati scientifici completi quali: nomenclatura, descrizione, produzione, controllo di qualità nel corso della produzione, etc. (come per un nuovo principio attivo); tali dati dovranno essere qui riassunti.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 15

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - ALTRI COMPONENTI - DATI SCIENTIFICI
(Volume)</td></tr>
</table>

Riassunto delle prove. Volume Pag	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 16

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II C: CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME - MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO (CONFEZIONAMENTO PRIMARIO)

Specifica e controlli di routine : volume Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Tipo di materiali Tipo di confezionamento Specifiche di qualità (controlli di routine e riassunto delle procedure di controllo):	
Riassunto degli studi di sviluppo sui materiali di confezionamento Volume Pag.	
Analisi del lotto (risultati analitici) Volume Pag.	

c. *Materiali di confezionamento (confezionamento primario)*

Dovranno essere riassunte le specifiche ed i controlli di «routine», i dati scientifici sulla scelta e sull'adeguatezza del materiale di confezionamento, l'analisi dei lotti ed i risultati analitici. Si dovrà fare riferimento alla Farmacopea Europea o alle monografie riportate nelle farmacopee nazionali, qualora esistano.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 17

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II D: CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI Volume Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Parte II E: PROVE DI CONTROLLO SUL PRODOTTO FINITO Volume Pag.	
Specifiche di prodotto e metodi di controllo	
Caratteristiche generali del prodotto: Saggi di identificazione: Determinazione quantitativa del componente attivo: Saggi di purezza: Controlli tecnico-farmaceutici	
Identificazione e determinazione degli eccipienti	
Sostanze coloranti approvate Altri additivi	

4. Prove di controllo sui prodotti intermedi (Parte II D)

Si dovranno riassumere le prove, qualora queste siano necessarie.

5. Prove di controllo sul prodotto finito (Parte II E)

Si dovranno presentare in sintesi le specifiche di prodotto ed i metodi di controllo routinariamente eseguiti, anche quando si tratti di metodi riportati in farmacopea o da essi derivati.

Per droghe vegetali e loro preparati, si dovranno riassumere le determinazioni quantitative dei principi attivi che determinano l'attività terapeutica.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 18

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II E: PROVE DI CONTROLLO SUL PRODOTTO FINITO - DATI SCIENTIFICI

Riassunto dello sviluppo analitico e studi di convalida Volume Pag.	(spazio riservato all'Autorità Nazionale) - COMMENTI
Analisi del lotto: Pag.	
Lotti analizzati : Numero di lotto : Data(e) di produzione : Luogo di produzione : Dimensioni del lotto : Impiego del lotto :	
Risultati analitici del lotto: Pag.	
Lotto n. Saggi	
Sostanza di riferimento	

L'esperto dovrebbe riassumere i dati sulla scelta e sulla convalida delle procedure di controllo. Per i saggi di identificazione si dovrà indicare la specificità del metodo.

Per i saggi di purezza, (per es., saggi per i prodotti di degradazione e impurezze correlate) si dovranno indicare la specificità, il limite di sensibilità o di quantificabilità del metodo.

Per i saggi quantitativi (per es., determinazione del contenuto di componente attivo) è necessario indicare la specificità, la precisione, la riproducibilità, l'accuratezza, l'intervallo di linearità, la sensibilità del metodo e si dovranno discutere i fattori che influenzano i limiti di tolleranza del metodo di dosaggio proposto.

Si dovranno riportare in sintesi i risultati analitici ottenuti dalle analisi dei lotti.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 19

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II F: STABILITA'
SAGGI DI STABILITA' SU PRINCIPI ATTIVI Volume</td></tr>
<tr><td colspan="3">Prove di stabilità sul componente attivo (Volume)
Lotti analizzati Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Numero dei lotti</td></tr>
<tr><td colspan="3">Protocollo dello studio di stabilità</td></tr>
<tr><td colspan="3">Prove di stabilità accelerata (T°C - % U.R. - luce)

Prove di stabilità in condizioni normali (T°C - % U.R. - luce)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Metodi analitici Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Dosaggio e convalida:

Determinazione dei prodotti di degradazione:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Risultati delle prove Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">Condizioni di conservazione proposte e periodo di ricontrollo</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">COMMENTI (spazio riservato all'Autorità Nazionale</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

6. Stabilità (Parte II F)

a. *Principio attivo (se rilevante)*

Si dovranno riassumere i dati di stabilità del principio attivo, i lotti controllati, il protocollo dello studio di stabilità, i risultati delle prove e la loro interpretazione.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 20

Nome della ditta:	Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione	(spazio riservato all'Autorità Nazionale)
Nome della specialità medicinale:		
Nome del principio attivo:		

Parte II F: STABILITA' SAGGI DI STABILITA' PER PRODOTTO FINITO (Volume)
Lotti analizzati e tipo di confezione usata Pag.
Studi a tempo reale (temperatura °C -% U.R. - luce)
Studi in altre condizioni Protocollo di studio
Caratteristiche esaminate Pag.
Caratteristiche fisiche : Caratteristiche microbiologiche: Caratteristiche chimiche : Caratteristiche relative al tipo di confezionamento:
Procedure di controllo e loro convalida Pag.
Risultati delle prove Pag.
Interpretazione dei risultati
Periodo di validità e condizioni di conservazione (indicati quando è il caso, anche dopo ricostituzione del prodotto o dopo la prima apertura del contenitore)
COMMENTI (spazio riservato all'Autorità Nazionale

b. *Prodotto finito*

Si dovranno riassumere i dati di stabilità del prodotto finito, i lotti controllati, la descrizione dei contenitori, le procedure per il controllo di stabilità, le caratteristiche esaminate ed i metodi per la valutazione, i risultati delle prove e la loro interpretazione, il periodo di validità, le condizioni di conservazione ed eventuali studi di stabilità ancora in corso.

Relazione dell'esperto farmaceutico
Tabella 21

<table>
<tr><td>Nome della ditta:</td><td rowspan="3">Tabella riassuntiva relativa alla parte ... della documentazione</td><td rowspan="3">(spazio riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Nome della specialità medicinale:</td></tr>
<tr><td>Nome del principio attivo:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parte II Q: ALTRE INFORMAZIONI (Volume)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Riassunto dei saggi analitici utilizzati negli studi di metabolismo e biodisponibilità e relativi studi di convalida Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">Riassunto del metodo di sintesi del principio attivo marcato usato negli studi del metabolismo e/o di farmacocinetica Pag.</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">COMMENTI - Spazio riservato all'Autorità Nazionale</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

7. Altre informazioni (Parte II Q)

Questa parte è destinata ad un riassunto delle informazioni relative alla valutazione farmaceutica, che non rientrino in nessuna delle parti precedenti.

Dovranno essere presentate le informazioni relative ai saggi analitici utilizzati negli studi sul metabolismo e sulla biodisponibilità con le relative convalide, ed un riassunto del procedimento di produzione del principio attivo marcato, usato negli studi di metabolismo e/o di farmacocinetica.

III. RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE FARMACO-TOSSICOLOGICA (PRE-CLINICA)

A. INTRODUZIONE

L'informazione relativa alla farmaco-tossicologia (pre-clinica) deve essere presentata secondo le schema seguente:

— Profilo del prodotto
— Relazione dell'esperto

1. Farmacodinamica
2. Farmacocinetica
3. Tossicità
4. Conclusioni
5. Elenco dei riferimenti bibliografici
6. Informazioni sull'esperto

— Allegati alla relazione dell'esperto

1. Rapporti tabulati
2. Testo riassuntivo

Si riportano qui di seguito le istruzioni dettagliate per la preparazione dei sopramenzionati documenti.

B. PROFILO DEL PRODOTTO

La relazione dell'esperto deve essere preceduta da un profilo del prodotto (vedi pag. 42).

C. RELAZIONE DELL'ESPERTO

Aspetti generali

L'esperto deve presentare una valutazione critica degli studi sperimentali ed una interpretazione dei dati farmacodinamici, farmacocinetici e tossicologici del principio attivo.

L'esperto deve esprimere un giudizio sul grado di applicazione delle buone pratiche di laboratorio (B.P.L.) negli studi presentati.

Per la valutazione si deve tener conto della letteratura scientifica sull'argomento. Se si devono utilizzare riferimenti dettagliati a lavori scientifici pubblicati, tutti i requisiti sotto esposti per i rapporti di studio devono essere soddisfatti. Si devono fornire le informazioni sulla qualità dei lotti della sostanza attiva usata negli studi preclinici.

Qualsiasi correlazione tra i risultati e la qualità del prodotto medicinale, nonchè i risultati delle sperimentazioni cliniche e gli effetti rilevati con farmaci noti devono essere indicati.

L'esperto, quando necessario, deve presentare una valutazione critica sulle impurezze presenti nel principio attivo e fornire informazioni sui potenziali effetti farmacologici e tossicologici conosciuti. La relazione dell'esperto deve integrarsi mediante riferimenti crociati con quelli dell'esperto farmaceutico per la giustificazione dei limiti di impurezza proposti per il principio attivo.

L'esperto dovrà valutare i limiti di impurezza proposti in relazione alla tossicologia dell'impurezza e del principio attivo stesso, alla via di somministrazione, alla dose giornaliera, al tipo di paziente cui il prodotto è indirizzato (per es. i bambini o gli anziani), alla durata della terapia nonchè alle indicazioni proposte per la specialità medicinale.

Devono essere discusse le eventuali differenze di chiralità, di forma chimica e di profilo delle impurezze tra il principio attivo usato negli studi preclinici e quello che verrà impiegato per la forma farmaceutica destinata al mercato (vedi pag 44). Si deve rivolgere l'attenzione alle possibili carenze nella pianificazione, nella conduzione e nella ocumentazione degli studi.

Deve essere data giustificazione della mancata esecuzione di studi particolari (per es. ncogenicità/cancerogenicità, tossicità sulla funzione riproduttiva). Deve essere anche discussa l'opportunità di chiedere studi aggiuntivi.

La relazione dell'esperto deve fare riferimento alle pagine dei rapporti tabulati e all'eventuale testo riassuntivo cclusi come allegato alla relazione dell'esperto. A loro volta i rapporti tabulati e gli eventuali testi riassuntivi devono are riferimento alla pagina della Parte III della documentazione.

L'esperto deve chiaramente definire gli aspetti benefici e vantaggiosi della nuova specialità medicinale sulla base dei risultati degli studi farmaco-tossicologici (preclinici). Tutte le necessarie modalità d'uso devono essere specificate. Tenendo conto dei risultati farmacodinamici, farmacocinetici e tossicologici delle proprietà specifiche dei farmaci noti della stessa classe, l'esperto deve dare indicazioni per la stesura del «Riassunto delle caratteristiche del prodotto» (Parte I B) e fornire suggerimenti su come queste indicazioni possano essere impiegate.

L'esperto deve prendere in considerazione, specificatamente e in ogni caso, quanto segue:

— gli effetti del principio attivo osservati in studi farmaco-tossicologici (preclinici) in relazione a quelli previsti o osservati nell'uomo.

— le conseguenze dell'uso del prodotto, prima e durante la gravidanza e durante il periodo di allattamento.

— gli effetti mutageni

— il rischio tumorigeno per l'uomo (se sono disponibili dati epidemiologici, questi devono essere presi in considerazione).

— gli effetti tossici che possono risultare irreversibili.

1. Farmacodinamica

Gli studi condotti per individuare gli effetti farmacodinamici e il meccanismo d'azione devono essere valutati nell'ordine seguente:

— studi dimostranti gli effetti terapeutici desiderati (farmacodinamica speciale)
— studi dimostranti altri effetti oltre a quelli terapeutici desiderati (farmacodinamica generale)
— studi atti ad evidenziare interazioni con altri farmaci

2. Farmacocinetica

I dati di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, escrezione, legame alle proteine e formazione di metaboliti, necessari all'estrapolazione all'uomo, devono essere rilevati considerando l'importanza dei:

— metodi usati (comprese sensibilità e validazione dei saggi)
— modelli farmacocinetici
— parametri farmacocinetici

3. Tossicità

Si deve esaminare la comparsa e la durata degli effetti tossici,la dose-dipendenza e la reversibilità o irreversibilità, e tutte le differenze specie o sesso correlate. I rilievi importanti devono essere discussi con particolare riguardo a:

— sintomi tossici,
— cause di morte,
— alterazioni dei parametri ematologici e di chimica clinica, interazioni tra i costituenti della specialità medicinale (combinazioni fisse),
— fertilità, embriotossicità (in particolare teratogenicità), e tossicità peri/postnatale,
— attività mutagena, per la quale devono essere tenuti in considerazione la struttura chimica del principio attivo, il suo meccanismo d'azione e l'analogia con mutageni noti,
— potere oncogeno/cancerogeno nel contesto della struttura chimica del principio attivo. L'analogia con cancerogeni noti, il potenziale mutageno, e la farmacocinetica,
— tossicità locale,
— immunotossicità,
— studi condotti per chiarire speciali problemi

La valutazione degli studi tossicologici deve essere fatta secondo una successione logica in modo che tutti i dati importanti che spiegano un certo effetto/evento siano esaminati insieme. L'estrapolazione dei dati da una specie animale all'altra e dall'animale all'uomo deve essere discussa considerando l'importanza di:

— specie animale usata,
— numero di animali usati,
— via di somministrazione impiegata,
— dosaggio usato,
— durata del trattamento e dello studio.

Deve essere dimostrata la validità dei metodi, nel caso in cui vengano effettuati esperimenti alternativi a quelli sull'animale in toto.

Deve essere data una spiegazione in presenza di variazioni del rapporto dose-risposta, ad es. incrementando le dosi o durante somministrazioni ripetute o prolungate.

4. Conclusioni

Le conclusioni devono essere trattè come sopra descritto.

5. Riferimenti bibliografici

Deve essere fornito un elenco dei riferimenti bibliografici utilizzati, in aggiunta a quelli contenuti nel dossier, realizzato in accordo alle norme internazionali accettate nella Dichiarazione di Vancouver del 1979 su«Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» o al sistema usato in «Chemical Abstracts».

6. Informazioni riguardanti gli esperti

Dovranno essere brevemente riassunte le qualifiche e l'esperienza dell'esperto/i (pag. 41). Sebbene un solo esperto possa assumere la responsabilità delle relazione, altri esperti possono contribuire alla sua preparazione in base alla loro esperienza.

D. ALLEGATI ALLA RELAZIONE DELL'ESPERTO

1. Rapporti tabulati

Una serie completa di Rapporti di Studio è normalmente inclusa nella Parte III della documentazione. Per facilitare la valutazione, i richiedenti devono allegare alla relazione dell'esperto una lista di tutti i rapporti tabulati. Tutte le informazioni contenute nella relazione dell'esperto che si riferiscono ai rapporti di studio devono anche far parte dei rapporti tabulati (e degli eventuali testi riassuntivi).

Alle pagine 97 e seguenti sono forniti esempi dei modelli che possono essere usati per la preparazione dei rapporti tabulati. L'uso di questi modelli rende possibile una chiara e ordinata presentazione dei dati. La tabulazione può tuttavia essere adattata alle esigenze della domanda di autorizzazione alla immissione in commercio, ampliando la capacità dei modelli, usando fogli supplementari o raggruppando alcune voci, aggiungendone altre o omettendo quelle non pertinenti. Possono essere usate presentazioni alternative sotto forma di tabelle.

2. Riassunti dei rapporti

Dal momento che i dati riguardanti la farmacodinamica, la farmacocinetica e la tossicologia possono occupare molti volumi, può essere utile, preparare separatamente riassunti dei singoli argomenti. Tali riassunti, devono normalmente rientrare nella Parte III della documentazione, ma possono essere di aiuto se letti insieme alla relazione dell'esperto. Quindi i richiedenti sono pregati di allegare tali riassunti (se esistono) alla relazione dell'esperto, oltre che includerli all'inizio della documentazione della Parte III. Se tali riassunti vengono compilati, deve essere usato lo stesso sistema di numerazione impiegato per la documentazione. Per questi riassunti non è previsto un limite al numero di pagine.

MODELLI PER I RAPPORTI TABULATI COMUNEMENTE ALLEGATI

III.	Modello comunemente usato per i rapporti tabulati
III.A.110	Tossicità per somministrazione singola
III.B.110	Tossicità per somministrazioni ripetute Tossicità subacuta (fino a 3 mesi)
III.B.111	Tossicità per somministrazioni ripetute Tossicità subacuta (foglio supplementare)
III.B.210	Tossicità per somministrazioni ripetute Tossicità cronica (oltre 3 mesi)
III.B.211	Tossicità per somministrazioni ripetute Tossicità cronica (foglio supplementare)
III.C.110	Studi sulla riproduzione Studi sulla fertilità e la capacità riproduttiva (parto spontaneo)
III.C.120	Studi sulla riproduzione Studi sulla fertilità e la capacità riproduttiva (parto con taglio cesareo)
III.C.210	Studi sulla riproduzione Embriotossicità (parto spontaneo)
III.C.220	Studi sulla riproduzione Embriotossicità (parto con taglio cesareo)
III.C.310	Studi sulla riproduzione Tossicità peripostnatale (parto spontaneo)
III.C.320	Studi sulla riproduzione Tossicità peripostnatale (parto con taglio cesareo)
III.D.110	Potere mutageno In vitro
III.D.210	Potere mutageno In vivo
III.E.110	Potere oncogeno/cancerogeno Dati riguardanti lo studio
III.E.210	Potere oncogeno/cancerogeno Dati riguardanti i tumori
III.F.110	Farmacodinamica Effetti farmacodinamici relativi alle indicazioni proposte (in vivo)
III.F.120	Farmacodinamica Effetti farmacodinamici relativi alle indicazioni proposte (in vitro)
III.F.210	Farmacodinamica Farmacodinamica generale (in vivo)
III.F.220	Farmacodinamica Farmacodinamica generale (in vitro)

III.F.310	Farmacodinamica Interazioni tra farmaci (in vivo)
III.F.320	Farmacodinamica Interazioni tra i farmaci (in vitro)
III.G.110	Farmacocinetica Farmacocinetica dopo somministrazione singola
III.G.210	Farmacocineteca Farmacocinetica dopo somministrazione ripetute
III.G.310	Farmacocinetica Distribuzione (es. in animali normali e gravidi; autoradiografia)
III.G.311	Farmacocinetica Distribuzione (foglio supplementare)
III.G.410	Farmacocinetica Biotrasformazione
III.G.411	Farmacocinetica Biotrasformazione (foglio supplementare)
III.H.110	Studi di tolleranza locale (tossicità)
III.Q.110	Studi di tossicità speciale (es. immunostimolazione)
III	Ulteriori fogli per le tabulazione dei rapporti degli studi da usare per ogni rapporto

DOCUMENTAZIONE
PARTE III
Allegati alla Relazione dell'Esperto
MODELLI PER LA
TABULAZIONE
CONSIGLIATI
POSSIBILITA DI
USARE MODELLI
ALTERNATIVI
OBBLIGATORIO
RIASSUNTO SCRITTO
FACOLTATIVO
RELAZIONE DELL'ESPERTO
(massimo 25 pagine)

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Allegato al rapporto dell'esperto Parte IC2	(4)

Data della domanda: (5) Addendum della domanda n.: (6)
Panoramica dei rapporti tabulati

	Numero delle pagine dei rapporti tabulati: da pag.	a pag.
III.A. Tossicità per somministrazione singola	....	....
III.B. Tossicità per somministrazioni ripetute	....	....
III.C. Effetti sulla funzione riproduttiva	....	....
III.D. Potere mutageno	....	....
III.E. Potere oncogeno/cancerogeno	....	....
III.F. Farmacodinamica	....	....
III.G. Farmacocinetica	....	....
III.H. Studi di tolleranza locale (tossicità)	....	....
III.Q. Studi di tossicità speciale (es. immunostimolazione)	....	....

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico
(4) Ad uso dell'Autorità sanitaria; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (6) devono riportare questo numero.
(5) Data di presentazione.
(6) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Informazioni relative alla Parte III Domanda di autorizzazione per un prodotto	(4)

PARTE III DOCUMENTAZIONE FARMACO-TOSSICOLOGICA

Data della domanda: (5) Addendum alla domanda n.:(6)
Tutti gli studi tabulati (7)

	Riferimenti alla documentazione Volume	da pag.	a pag.
III.A. Tossicità per somministrazione singola	....	....	....
III.B. Tossicità per somministrazioni ripetute	....	....	....
III.C. Effetti sulla funzione riproduttiva	....	....	....
III.D. Potere mutageno	....	....	....
III.E. Potere oncogeno/cancerogeno	....	....	....
III.F. Farmacodinamica	....	....	....
III.G. Farmacodinamica	....	....	....
III.H. Studi di tolleranza locale (tossicità)	....	....	....
III.Q. Studi di tossicità speciale (es. immunostimolazione)	....	....	....

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (6) devono riportare questo numero.
(5) Data di presentazione.
(6) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(7) Numero totale delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari relativi sia alla domanda che al rispettivo addendum.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III (4) pag.(5) / numero (5)	(6)

(7)

Rif. alla documentazione: Volume:(8) da pag.:(8) a (8) Addendum n. (9)

Data del rapporto: (10) numero:(11) periodo di studio (anni): (12) - (12)

(13)

Studio condotto dal richiedente: si < (14) > no < (14) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (14) > no < (14) > non richiesto < (14) >

pagina (15)

Questo modulo deve essere usato se vengono impiegate tabulazioni alternative. Ricordarsi che i rapporti tabulati devono contenere tutte le informazioni cui si riferisce il rapporto dell'esperto.

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Inserire la lettera relativa al tipo di studio nonchè il numero (es. A.110).
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo particolare tipo di studio.
(6) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (9) devono riportare questo numero.
(7) Inserire il titolo del tipo di studio (es. «tossicità per somministrazione singola»).
(8) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(9) Inserire «0» o «—» in caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(10) Data di compilazione del rapporto.
(11) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(12) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(13) Indicare il titolo e i dati relativi o il riassunto del rapporto al quale questo rapporto tabulato si riferisce. Per quanto possibile si deve fare riferimento alle rispettive note esplicative.
(14) Contrassegnare come del caso.
(15) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.A.110 pag. (5) / numero (5)	(4)

TOSSICITA' PER SOMMINISTRAZIONE SINGOLA

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.: (6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Via di somministrazione : (12)	n. di animali: (11)
Trattamenti di controllo : (14)	dose < (13) > massima non letale minima letale:
	Periodo di osservazione: (giorno di trattamento = al giorno 1) (15)

	Gruppo sperimentale (16)	(1) controllo		(2)		(3)		(4)		(5)		(6)	
	Dosaggio < (13) >	0		(17)									
	Sesso (m/f)	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f
	Animali per dose												
MORTI	entro 6 ore												
	7-24 ore												
	giorni 2-7												
	giorno 8-fine osservazione												
	Totale												

Riassunto dei principali rilievi

(18)

Studio condotti dal richiedente : si < (19) > no < (19) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (19) > no < (19) > non richiesto < (19) >

pagina (20)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo di animali usati per questo studio.
(12) Per esteso o con abbreviazioni internazionali.
(13) Unità di misura (es. mg/kg).
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Durata della fase in vita.
(16) Se uno studio comprende più di 6 gruppi sperimentali, si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere cambiati e si deve eliminare il termine «controllo».
(17) Quantità somministrata.
(18) DL_{50} e limiti fiduciali, se calcolati; osservazioni cliniche ed autoptiche.
(19) Contrassegnare come del caso.
(20) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.B.110 pag (5) / numero (5)	(4)

TOSSICITA' PER SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE Tossicità subacuta (fino a 3 mesi)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11) | Durata del trattamento: (12)

Periodo di osservazione dopo la fine del trattamento: (13)

Via di somministrazione: (14)

Trattamento dei controlli:
(15)

Età: all'inizio della prova
Peso corporeo: (16)

Giorni di trattamento per settimana

Gruppo sperimentale (17)	(1) Contr.		(2)		(3)		(4)	
Dosaggio < (18) >	0		(19)					
Sesso (m/f)	m	f	m	f	m	f	m	f
Numero di animali trattati								
numero di animali morti o sacrificati moribondi								

Osservazioni cliniche: si <(20)> no <(20)>	Chimica clinica: si <(20)> no <(20)>
Consumo di cibo: si <(20)> no <(20)>	Esame delle urine: si <(20)> no <(20)>
Consumo di acqua: si <(20)> no <(20)>	Peso degli organi: si <(20)> no <(20)>
Peso corporeo: si <(20)> no <(20)>	Necroscopia: si <(20)> no <(20)>
Ematologia: si <(20)> no <(20)>	Istologia: si <(20)> no <(20)>

Ulteriori esami: (21)

Ulteriori informazioni: (22)

Istologia condotta secondo la Nota Esplicativa CEE : si < (20) > no < (20) >
Studio condotto dal richiedente: si < (20) > no < (20) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (20) > no < (20) > non richiesto < (20) >

pagina (23)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero totale degli animali usati per questo studio.
(12) Giorni, settimane, mesi di durata del trattamento o numero dei trattamenti.
(13) Durata di osservazione dopo la fine del trattamento (giorni, settimane, mesi). Se ciò si riferisce solo a singoli gruppi sperimentali, questi vanno menzionati.
(14) Per esteso o con abbreviazioni internazionali (es: per endovena indicare il volume e la velocità di somministrazione, per via orale: dieta, capsula, sonda).
(15) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(16) A margine indicare il valore minimo e massimo dei dati disponibili.
(17) Se uno studio comprende più di 4 gruppi sperimentali, si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere cambiati e si deve eliminare il termine «controllo»
(18) Unità di misura (es. mg/kg)
(19) Quantità somministrata (somministrazioni diverse da quelle giornaliere devono essere specificate in (22) o su un foglio supplementare).
(20) Contrassegnare come del caso.
(21) Tutti gli esami non menzionati precedentemente.
(22) Dettagli sulle procedure di somministrazione e di trattamento.
(23) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. Parte III.B.111 pagina (5) / numero (5)	(4)

TOSSICITA' PER SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE Tossicità subacuta (fino a 3 mesi)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.: (6) a pag. (6) Addendum n.: (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Rilievi importanti (11)	Gruppo 2		Gruppo 3		Gruppo 4(12)	
	m	f	m	f	m	f

Spiegazione: D=diminuzione A= aumento p= permanente t= transitorio
ns=non significativo * = $p < 0.05$ ** = $p < 0.01$
+ leggero ++ moderato +++ grave
n = n. di animali
( ) = dovuto a valori non normali del controllo

pagina (13)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettive pagine e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Si considerano rilievi importanti tutti quelli attribuibili o probabilmente attribuibili al trattamento. Nel caso che particolari effetti risultino attribuibili al trattamento principalmente a causa di controlli anomali (controlli al limite o al di fuori dell'ambito dei dati storici) ciò deve essere indicato ponendo i risultati tra parentesi [ ].
(12) Se uno studio comprende più di 4 gruppi sperimentali (esempio per l'aggiunta di un gruppo di «recovery»), si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere cambiati.
(13) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.B.210 pag (5) / numero (5)	(4)

TOSSICITA' PER SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE Tossicità cronica (superiore ai 3 mesi) (6)

Rif. alla documentazione: Volume:(7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (12) | Durata del trattamento: (13)

Periodo di osservazione dopo la fine del trattamento: (14)

Via di somministrazione: (15)

Trattamento dei controlli:
(16)

Età: all'inizio della prova
Peso corporeo: (17)

Giorni di trattamento per settimana

Gruppo sperimentale (18)	(1) Contr.		(2)		(3)		(4)	
Dosaggio < (19) >	0		(20)					
Sesso (m/f)	m	f	m	f	m	f	m	f
Numero di animali trattati								
numero di animali morti o sacrificati moribondi								

Osservazioni cliniche: si <(21)> no <(21)>	Chimica clinica: si <(21)> no <(21)>
Consumo di cibo: si <(21)> no <(21)>	Esame delle urine: si <(21)> no <(21)>
Consumo di acqua: si <(21)> no <(21)>	Peso degli organi: si <(21)> no <(21)>
Peso corporeo: si <(21)> no <(21)>	Necroscopia: si <(21)> no <(21)>
Ematologia: si <(21)> no <(21)>	Istologia: si <(21)> no <(21)>

Ulteriori esami: (22)

Ulteriori informazioni: (23)

Istologia condotta secondo la Nota Esplicativa CEE : si <(21)> no <(21)>
Studio condotto dal richiedente: si <(21)> no <(21)>
Se "no" indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (21) > no < (21) > non richiesto < (21) >

pagina (24)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettive pagine e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Includere gli studi di oncogenesi/cancerogenesi contenenti dati sulla tossicità cronica.
(7) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Numero totale degli animali usati per questo studio.
(13) Giorni, settimane, mesi di durata del trattamento o numero dei trattamenti.
(14) Durata di osservazione dopo la fine del trattamento (giorni, settimane, mesi). Se ciò si riferisce solo a singoli gruppi sperimentali, questi vanno menzionati.
(15) Per esteso o con abbreviazioni internazionali (es: per endovena indicare il volume e la velocità di somministrazione; per via orale: dieta, capsula, sonda).
(16) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(17) Ove possibile indicare il valore minimo e massimo.
(18) Se uno studio comprende più di 4 gruppi sperimentali (es: per l'introduzione di un gruppo di «recovery»), si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere cambiati e si deve eliminare il termine «controllo».
(19) Unità di misura (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata (somministrazioni diverse da quelle giornaliere devono essere specificate in (22) o su un foglio supplementare).
(21) Contrassegnare come del caso.
(22) Tutti gli esami non menzionati precedentemente.
(23) Dettagli sulle procedure di somministrazione e trattamento.
(24) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.B.211 pag. (5) / numero (5)	(4)

TOSSICITA' PER SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE Tossicità cronica (superiore a 3 mesi)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.: (6) a pag. (6) Addendum n.: (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Rilievi importanti (11)	Gruppo 2		Gruppo 3		Gruppo 4(12)	
	m	f	m	f	m	f

Spiegazione: D=diminuzione A= aumento p= permanente t=transitorio
ns=non significativo * = $p < 0.05$ ** = $p < 0.01$
\+ leggero ++ moderato +++ grave
n = n. di animali
( ) = dovuto a valori non normali del controllo

pagina (13)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Si considerano rilievi importanti tutti quelli attribuibili o probabilmente attribuibili al trattamento. Nel caso che particolari effetti risultino attribuibili al trattamento principalmente a causa di controlli anomali (controlli al limite o al di fuori dell'ambito dei dati storici) ciò deve essere indicato ponendo i risultati tra parentesi [ ].
(12) Se uno studio comprende più di 4 gruppi sperimentali (es. per l'introduzione di un gruppo di «recovery») si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere cambiati.
(13) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.C.110 pag.(5)/ numero (5)	(4)

EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA (parto spontaneo)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: m (11) f (11)

Generazione dei genitori: < (12) >

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)

Trattamento dei maschi prima dell'accoppiamento:....giorni	Rinvenimento dello sperma in vagina = giorno..(15) di gravidanza	Trattamento delle femmine dal giorno (16) al (16)

Tipo di esame sui nati (riduzione della nidiata : si <(17)> no <(17)>)
<(17)> Osservazione <(17)> Sviluppo < (17) > Comportamento
<(17)> Istologia <(17)> Biochimica Altri: si <(18)> no <(18>

	Gruppo sperimentale	(1) Controllo		(2)		(3)		(4)		(5)	
	Dosaggio < (19) >	0		(20)							
GENITORI	Femmine con sperma (21)	/		/		/		/		/	
	Femmine gravide										
	F. che hanno partorito (22)										
	Durata media della gravidanza (giorni)										
MEDIE NIDIATA	Impianti (23)										
	Nati vivi										
	Nati morti										
	Sopravviventi al 4 dì										
	Sopravviventi allo svezzamento										
	Peso alla nascita (g)	(24)	(24)								
	Peso allo svezzamento(g)										
	Rapporto dei sessi nei nati vivi (25)										

Studio condotto dal richiedente : si < (17) > no < (17) > |(26)|

Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anni di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo dei genitori.
(12) Inserire il corrispettivo numero di generazione (F0 = 0, F1 = 1, F2 = 2).
(13) Abbreviazione accettata a livello internazionale o per esteso.
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Indicare se questo giorno è stato chiamato giorno 0 o giorno 1 di gravidanza.
(16) Inserire il giorno e la fase riproduttiva (ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum).
(17) Segnare come del caso.
(18) Segnare come del caso: se «si» specificare quali su foglio supplementare.
(19) Unità (mg/kg).
(20) Quantità somministrata. I livelli di dose che causano la tossicità dei genitori devono essere indicati tra parentesi; i segni di tossicità devono essere specificati su un foglio supplementare.
(21) Femmine con sperma/numero totale di femmine (per gruppo).
(22) Una durata anomala del parto deve essere riportata e spiegata su un foglio supplementare.
(23) Determinazione effettuata alla fine del periodo di lattazione
(24) Pesi alla nascita distinguendo i maschi dalle femmine.
(25) Maschi e femmine come percentuale di tutti i nati vivi.
(26) Risultati aggiuntivi e in particolare le malformazioni devono essere riportati su un foglio supplementare.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.C.120 pag. (5) / numero (5)	(4)

EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA (taglio cesareo)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.: (6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11) m (11) f

Generazione dei genitori: < (12) >

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)

Trattamento dei maschi prima dell'accoppiamento:...... gg.	Rinvenimento dello sperma in vagina = a giorno (15) di gravidanza	Trattamento delle femmine dal giorno (16) al (16)

Taglio cesareo effettuato al giorno di gestazione

Tipo di esame sui feti
<(17)> Scheletro <(17)> Tessuti molli
<(17)> Istologia <(17)> Biochimica Altri: si < (18) > no (18) >

Gruppo sperimentale		(1) Controllo	(2)	(3)	(4)	(5)
Dosaggio < (19) >		0	(20)			
GENITORI	Femmine con sperma (21)	/	/	/	/	/
	Femmine gravide					
	Femmine gravide valutate (22)					
NIDIATA media aritm. per nidiata	corpi lutei					
	Impianti					
	Feti vivi					
	Feti morti					
	Riassorbimenti (23)					
	peso dei feti (g)	(24) | (24)	|	|	|	|
Rapporto dei sessi nei feti (25)		|	|	|	|	|

Studio condotto dal richiedente : si < (17) > no < (17) > | (26) |
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo dei genitori.
(12) Inserire il corrispettivo numero di generazione (F0 = 0, F1 = 1, F2 = 2).
(13) Abbreviazione accettata a livello internazionale o per esteso.
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Indicare se questo giorno è stato chiamato giorno 0 o giorno 1 di gravidanza.
(16) Inserire il giorno e la fase riproduttiva (ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum).
(17) Segnare come del caso.
(18) Segnare come del caso: se «si» specificare quali su foglio supplementare.
(19) Unità (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata. I livelli di dose che causano la tossicità dei genitori devono essere indicati tra parentesi; i segni di tossicità devono essere specificati su un foglio supplementare.
(21) Femmine con sperma/numero totale di femmine (per gruppo).
(22) Tutte le femmine con feti e/o riassorbimenti al giorno del taglio cesareo.
(23) Somma di riassorbimenti precoci e tardivi. Informazioni dettagliate possono essere fornite su foglio supplementare.
(24) Pesi, distinguendo i maschi dalle femmine.
(25) Maschi e femmine come percentuale di tutti i nati vivi.
(26) I risultati aggiuntivi (e in particolare le malformazioni) devono essere riportati su un foglio supplementare.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.C.210 pag. (5)/ numero (5)	(4)

EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA Embriotossicità (parto spontaneo)

Rif. alla documentazione: Volume: (6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11)

Generazione delle madri: < (12) >

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)

Rinvenimento dello sperma in vagina giorno (15) di gravidanza	Trattamento delle femmine dal giorno (16) al (16)

Tipo di esame sui nati (riduzione della nidiata si: < (17) > no: < (17) >)

<(17)> Osservazione	<(17)> Sviluppo	<(17)> Comportamento
<(17)> Istologia	<(17)> Biochimica	Altri: si <(18)> no <(18)>

<table>
<tr><td colspan="2">Gruppo sperimentale</td><td>(1) Controllo</td><td>(2)</td><td>(3)</td><td>(4)</td><td>(5)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dosaggio < (19) ></td><td>0</td><td>(20)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">GENITORI</td><td>Femmine con sperma (21)</td><td>/</td><td>/</td><td>/</td><td>/</td><td>/</td></tr>
<tr><td>Femmine gravide</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>F. che hanno partorito(22)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Durata media della gravidanza (giorni)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="7">MEDIE NIDIATA</td><td>Impianti (23)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Nati vivi</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Nati morti</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Sopravviventi al 4˜ di</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Sopravviventi allo svezzamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Peso alla nascita (g)</td><td>(24) | (24)</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td></tr>
<tr><td>Peso allo svezzamento(g)</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rapporto dei sessi nei nati vivi (25)</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td><td>|</td></tr>
</table>

Studio condotto dal richiedente : si < (17) > no < (17) > | (26) |

Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome cnimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo dei genitori.
(12) Inserire il corrispettivo numero di generazione (F0 = 0, F1 = 1, F2 = 2).
(13) Abbreviazione accettata a livello internazionale o per esteso.
(14) Composizione dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Indicare se questo giorno è stato chiamato giorno 0 o giorno 1 di gravidanza.
(16) Inserire il giorno e la fase riproduttiva (ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum).
(17) Segnare come del caso.
(18) Segnare come del caso: se «si» specificare quali su foglio supplementare.
(19) Unità (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata. I livelli di dose che causano la tossicità alla madre devono essere indicati tra parentesi; i segni di tossicità devono essere specificati su un foglio supplementare.
(21) Femmine con sperma/numero totale di femminc (per gruppo).
(22) Una durata anomala del parto deve essere riportata e spiegata su un foglio supplementare.
(23) Determinazione effettuata alla fine del periodo di lattazione.
(24) Pesi alla nascita, distinguendo i maschi dalle femmine.
(25) Maschi e femmine come percentuale di tutti i nati vivi.
(26) I risultati aggiuntivi (e in particolare le malformazioni) devono essere riportati su un foglio supplementare.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinali (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.C.220 pag. (5)/ numero (5)	(4)

EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA Embriotossicità (taglio cesareo)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Numero degli animali: (11)

Generazione delle madri: < (12) >

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)

Rinvenimento dello sperma in vagina = giorno (15) di grav.	Trattamento delle femmine dal (16) giorno al (16)	Taglio cesareo al giorno :

Tipo di esame sui feti
<(17)> Scheletro | <(17)> Tessuti molli | Altri: si < (18) > no < (18) >
<(17)> Istologia | <(17)> Biochimica

		Gruppo sperimentale	(1) Controllo	(2)	(3)	(4)	(5)
		Dosaggio < (19) >	0	(20)			
GENITORI		Femmine con sperma (21)	/	/	/	/	/
		Femmine gravide					
		Femmine gravide valutate (22)					
NIDIATA	media artim. per nidiata	corpi lutei					
		Impianti					
		Feti vivi					
		Feti morti					
		Riassorbimenti (23)					
		peso dei feti (9)	(24) | (24)	|	|	|	|
Rapporto dei sessi nei nati vivi (25)			|	|	|	|	|

Studio condotto dal richiedente : si < (17) > no < (17) > |(26)|

Se "no" indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo dei genitori.
(12) Inserire il corrispettivo numero di generazione (F0 = 0, F1 = 1, F2 = 2).
(13) Abbreviazione accettata a livello internazionale o per esteso.
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Indicare se questo giorno è stato chiamato giorno 0 o giorno 1 di gravidanza.
(16) Inserire il giorno e la fase riproduttiva (ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum).
(17) Segnare come del caso.
(18) Segnare come del caso: se «si» specificare quali su foglio supplementare.
(19) Unità (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata. I livelli di dose che causano tossicità alla madre devono essere indicati tra parentesi i segni di tossicità devono essere specificati su un foglio supplementare.
(21) Femmine con sperma/numero totale di femmine (per gruppo).
(22) Tutte le femmine con feti e/o riassorbimenti al giorno del taglio cesareo.
(23) Somma di riassorbimenti precoci e tardivi. Informazioni dettagliate possono essere fornite su foglio supplementare.
(24) Pesi alla nascita distinguendo i maschi dalle femmine.
(25) Maschi e femmine come percentuale di tutti i nati vivi.
(26) I risultati aggiuntivi (e in particolare le malformazioni) devono essere riportati su un foglio supplementare.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.C.310 pag. (5) /numero (5)	(4)

EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA Tossicità peri-e postnatale (parto spontaneo)

Rif. alla documentazione: Volume: (6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11)

Generazione delle madri: < (12) >

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)

Rinvenimento dello sperma in vagina giorno (15) di gravidanza	Trattamento delle femmine dal giorno (16) al (16)

Tipo di esame sui nati (riduzione della nidiata si: < (17) > no:<(17>)
<(17)> Osservazione | <(17)> Sviluppo | <(17)> Comportamento
<(17)> Istologia | <(17)> Biochimica | Altri: si <(18)> no <(18)>

	Gruppo sperimentale	(1) Controllo	(2)	(3)	(4)	(5)
	Dosaggio < (19) >	0	(20)			
GENITORI	Femmine con sperma (21)	/	/	/	/	/
	Femmine gravide					
	F. che hanno partorito(22)					
	Durata media della gravidanza (giorni)					
MEDIE NIDIATA	Impianti (23)					
	Nati vivi					
	Nati morti					
	Sopravviventi al 4° di.					
	Sopravviventi allo svezzamento					
	Peso alla nascita (g)	(24) | (24)	|	|	|	|
	Peso allo svezzamento(g)	|	|	|	|	|
	Rapporto dei sessi nei nati vivi (25)	|	|	|	|	|

Studio condotto dal richiedente: si < (17) > no < (17) > | (26) |
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) > pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo dei genitori.
(12) Inserire il corrispettivo numero di generazione (F0 = 0, F1 = 1, F2 = 2).
(13) Abbreviazione accettata a livello internazionale o per esteso.
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Indicare se questo giorno è stato chiamato giorno 0 o giorno 1 di gravidanza.
(16) Inserire il giorno e la fase riproduttiva (ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum).
(17) Segnare come del caso.
(18) Segnare come del caso: se «si» specificare quali su foglio supplementare.
(19) Unità (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata. I livelli di dose che causano tossicità materna devono essere indicati tra parentesi; i segni di tossicità devono essere specificati su un foglio supplementare.
(21) Femmine con sperma/numero totale di femmine (per gruppo).
(22) Una durata anomala del parto deve essere riportata e spiegata su un foglio supplementare.
(23) Determinazione effettuata alla fine del periodo di lattazione.
(24) Pesi alla nascita, distinguendo i maschi dalle femmine.
(25) Maschi e femmine come percentuale di tutti i nati vivi.
(26) I risultati aggiuntivi (e in particolare le malformazioni) devono essere riportati su un foglio supplementare.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III. C.320 pag. (5)/ numero (5)	(4)

EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA Tossicità peri- e postnatale (taglio cesareo)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11)

Generazione delle madri: < (12) >

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)

Rinvenimento dello sperma in vagina = giorno (15) di grav.	Trattamento delle femmine dal (16) giorno al (16)	Taglio cesareo al giorno:

Tipo di esame sui feti

<(17)> Scheletro <(17)> Istologia	<(17)> Tessuti molli <(17)> Biochimica	Altri: si < (18) > no < (18) >

		Gruppo sperimentale	(1) Controllo	(2)	(3)	(4)	(5)
		Dosaggio < (19) >	0	(20)			
GENITORI		Femmine con sperma (21)	/	/	/	/	/
		Femmine gravide					
		Femmine gravide valutate (22)					
NIDIATA	media artim. per nidiata	corpi lutei					
		Impianti					
		Feti vivi					
		Feti morti					
		Riassorbimenti (23)					
		peso dei feti (g)	(24) | (24)	|	|		|
		Rapporto dei sessi nei nati vivi (25)	|	|	|	|	|

Studio condotto dal richiedente : si < (17) > no < (17) > | (26) |

Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale, tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo dei genitori.
(12) Inserire il corrispettivo numero di generazione (F0 = 0, F1 = 1, F2 = 2).
(13) Abbreviazione accettata a livello internazionale o per esteso.
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Indicare se questo giorno è stato chiamato giorno 0 o giorno 1 di gravidanza.
(16) Inserire il giorno e la fase riproduttiva (ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum).
(17) Segnare come del caso.
(18) Segnare come del caso: se «si» specificare quali su foglio supplementare.
(19) Unità (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata. I livelli di dose che causano tossicità materna devono essere indicati tra parentesi. I segni di tossicità devono essere specificati su un foglio supplementare.
(21) Femmine con sperma/numero totale di femmine (per gruppo).
(22) Tutte le femmine con feti e/o riassorbimenti al giorno del taglio cesareo.
(23) Somma di riassorbimenti precoci e tardivi. Informazioni dettagliate possono essere fornite su foglio supplementare.
(24) Pesi alla nascita, distinguendo i maschi dalle femmine.
(25) Maschi e femmine come percentuale di tutti i nati vivi.
(26) I risultati aggiuntivi (e in particolare le malformazioni) devono essere riportati su un foglio supplementare.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Istruzioni generali riferite al Rapporto Tabulato III.D.110

Questo rapporto tabulato deve essere usato per tutti i test di mutagenesi in vitro (per valutare le mutazioni geniche, le aberrazioni cromosomiche o altro) cioè tutti quei test che non coinvolgono l'intero metabolismo.

Le seguenti abbreviazioni generalmente accettate possono essere usate per la compilazione dei fogli.

Criteri di valutazione

Alk. elut.	Eluizione alcalina
CAb	Aberrazione cromosomica
Gen. mut.	Mutazione genica
MI	Indice mitotico
MN	Micronucleo
SCE	Scambio di cromatidi fratelli
UDS	Sintesi non programmata del DNA

Tipi cellulari

CHO	Linea cellulare ovarica di hamster cinese
Don-6	Linea cellulare polmonare di hamster cinese
E.coli	Escherichia coli
HeLa	Linea cellulare del carcinoma umano della cervice
hpc	Cultura primaria di epatociti
L5178Y	Linea cellulare di linfoma murino
Lymph.	Linfociti
Sacch.cer.	Saccharomyces cerevisiae
Salm.typh.	Salmonella typhimurium
Schiz.pombe	Schizosaccharomyces pombe
V79	Linea cellulare polmonare di hamster cinese
WI-38	Linea cellulare di fibroblasti umani

Prodotti

2-AA	2-Aminoantracene
AAF	Acetil-Aminofluorene
B1	Aflatossina B1
Aro	Aroclor
Aza	Azaguanina
BaP	Benzo(a)pirene
CP	Ciclofosfamide
7,12-DMBA	7,12-Dimetilbenzantracene
DMN	Dimetilnitrosamina = N-Nitroso-Dimetilamina
EMS	Etilmetan-Sulfonato
3-MC	3-Metilcolantrene
MMS	Metilmetan-Sulfonato
MNNG	Metil-Nitro-Nitroso-Guanidina
4-NQO	4-Nitrochinolinossido
PB	Fenobarbital
TEM	Trietilenmelamina

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.D.110 pag.(5)/ numero (5)	(4)

POTERE MUTAGENO In vitro (6)

Rif. alla documentazione: Volume:(7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Cellule test: (12)

Prova per induzione di: (13)

Sistema metabolizzante : (14)

Formulazione
della sostanza in esame e a)
concentrazione finale b) (15) (16)

Trattamento e a)
tempo di recupero b) (17) (16)

Solvente e a)
concentrazione finale b) (16) (18)

Formulazione a)
concentrazione finale del b) (15) (16)
controllo positivo

Numero di esperimenti indipendenti: (19) a) b) (16)	Numero di colture ripetute: (20) a) b) (16)

Numero di cellule analizzate per coltura : a)
b) (16) (21)

Effetti citotossici: (22)
a)
b) (16)

Effetti genotossici: (22)
a)
b) (16)

Effetti del controllo positivo: (22)
a)
b) (16)

Dati aggiuntivi riguardanti i metodi e i tempi previsti per il test:
(23)

Studio condotto dal richiedente: si < (24) > no < (24) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (24) > no < (24) > non richiesto < (24) >

pagina (25)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Se generalmente conosciuta, usare una abbreviazione internazionalmente accettata (esempio: H4IIEC3/G^-; linea cellulare di epatoma di ratto).
(13) Tipo del bersaglio genetico (es. SCE;6-TG- resistenza; aberrazione cromosomica).
(14) Origine (specie e organo), tipo (cellule o parti cellulari), stato funzionale (indotto, non indotto) e quantità: esempio: S9- Mix da fegato di ratto indotto con Aroclor; 0.4 mg S9 proteine/ml di hpc ratto non indotto; 10^6 hpc intatto per 26 cm^2.
(15) Concentrazione finale nel modello sperimentale (es. coltura; piastra) preferibilmente in moli/litro; in caso di numerose concentrazioni, indicare il valore minimo e quello massimo.
(16) *a)* dati per coltura senza l'aggiunta di sistemi metabolizzanti esterni; *b)* dati per coltura con l'aggiunta di sistemi metabolizzanti esterni.
(17) Tempo di recupero se del caso; il tempo di recupero in caso di trattamento ripetuto è l'intervallo tra la fine del trattamento (risciacquo) ed il contatto (processing).
(18) Concentrazione massima finale nel modello sperimentale (es. coltura, piastra) espressa generalmente in %.
(19) Numero di esperimenti fatti in giorni diversi con colture di cellule e soluzioni preparate di fresco.
(20) Numero di colture parallele per concentrazione o punti di valutazione.
(21) Se del caso (es. aberrazione cromosomica, SCE, UDS).
(22) Tipo di effetto: potenza in rapporto a un controllo negativo; dose dipendenza.
(23) Esempio: in caso di mutazione genica su cellule di mammifero indicare il tempo di espressione ed il numero delle cellule subcoltivate. Se è richiesto più spazio, usare fogli aggiuntivi.
(24) Contrassegnare come del caso.
(25) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Istruzioni generali riferite al rapporto tabulato III.D.210

Questo rapporto tabulato deve essere usato per tutti i test di mutagenesi in vivo (per valutare le mutazioni geniche, le aberrazioni cromosomiche o altro) includendo l'«host mediated assay».

Le seguenti abbreviazioni generalmente accettate possono essere usate per la compilazione dei moduli.

Criteri di valutazione

Alk. elut.	Eluizione alcalina
CAb	Aberrazione cromosomica
Gen. mut.	Mutazione genica
MI	Indice mitotico
MN	Micronucleo
SCE	Scambio di cromatidi fratelli
UDS	Sintesi non programmata del DNA

Tipi cellulari

hpc	Cultura primaria di epatociti
Lymph.	Linfociti
NCE	Eritrociti normocromatici
PCE	Eritrociti policromatici

Prodotti

2-AA	2-Aminoantracene
AAF	Acetil-Aminofluorene
AFB1	Aflatossina B1
Aro	Aroclor
Aza	Azaguanina
BaP	Benzo(a)pirene
CP	Ciclofosfamide
7,12-DMBA	7,12-Dimetilbenzantracene
DMN	Dimetilnitrosamina = N-Nitroso-Dimetilamina
EMS	Etilmetan-Sulfonato
3-MC	3-Metilcolantrene
MMS	Metilmetan-Sulfonato
MNNG	Metil-Nitro-Nitroso-Guanidina
4-NQO	4-Nitrochinolinossido
PB	Fenobarbital
TEM	Trietilenmelamina

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.D.210 pag. (5) / numero (5)	(4)

POTERE MUTAGENO In vivo (6)

Rif. alla documentazione: Volume: (7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero:(10) Periodo di studio (anni): (11) - (11)

Specie/Ceppo:
Numero di animali: (12)
Cellule bersaglio: (13)
Prova per induzione di:(14)

Trattamento del controllo negativo:(15)
Prodotto in esame
Dosaggio < (16) > : (17)
Via di somministrazione: (18)
Schema di trattamento: (19)
Tempo di prelievo: (20)

Controllo positivo: (15)
Dosaggio < (16) > : (17)
Via di somministrazione: (18)
Schema di trattamento: (19)
Tempo di prelievo: (20)

Numero e sesso degli animali osservati per gruppo:
Numero di cellule analizzate per animale: (21)

Effetti tossici/citotossici: (22)

Effetti genotossici: (23)

Effetti del controllo positivo: (24)

Informazioni aggiuntive riguardanti i metodi e i tempi previsti per il test:

(25)

Studio condotto dal richiedente: si < (26) > no < (26) >

Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (26) > no < (26) > non richiesto < (26) >

pagina (27)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettive pagine e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Numero totale degli animali usati per lo studio.
(13) Esempio: eritrociti policromatici nel midollo osseo; linfociti periferici; epatociti.
(14) Tipo del parametro genetico (es.: aberrazione cromosomica, SCE, spot test).
(15) Composizione e dose/volume della formulazione controllo.
(16) Unità di misura (es. mg/kg).
(17) Quantità somministrata.
(18) Abbreviazione internazionalmente accettata o per esteso.
(19) Durata del trattamento e numero delle applicazioni (es. una volta; due volte con un intervallo di 24 ore).
(20) Tempo di preparazione o di campionamento del materiale dopo l'ultimo trattamento.
(21) Se del caso (es. in caso di aberrazione cromosomica, SCE, test del micronucleo).
(22) Effetti tossici generali *non* correlati alla genotossicità (es. citotossicità, variazioni dell'indice mitotico PCE/NCE, ciclo cellulare).
(23) Tipo dell'effetto: potenza in confronto al controllo negativo; dose-dipendenza.
(24) Effetti generali tossici e genotossici in relazione a un controllo negativo; dose dipendenza.
(25) Se è necessario altro spazio, usare un foglio supplementare.
(26) Segnare come del caso.
(27) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.B.110 pag. (5)/ numero (5)	(4)

POTERE ONCOGENO/CANCEROGENO Dati relativi allo studio

Rif. alla documentazione: Volume: (6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11)	Durata dello studio: (12) / (12)

Via di somministrazione: (13)

Trattamento dei controlli: (14)	Età: Peso corporeo (15) all'inizio dello studio Giorni di trattamento per settimana:

Abbinamento con uno studio di tossicità cronica ? si < (16) > no < (16) >
Se "si", cfr. III.C. 210, pag. (17)

Gruppo sperimentale (18)			(1) Controllo		(2)		(3)		(4)	
Dosaggio < (19) >			0		(20)					
Sesso (m/f)			m	f	m	f	m	f	m	f
n. totale di animali	all'inizio dello studio									
	valutati (21)									
Necropsie in corso di indagine	sacrificio programmato									
	morti/ sacrificati in extremis	totali								
		valutati	(21)							
Sacrificio terminale										

Ulteriori informazioni:
(22)

Istologia condotta secondo la Nota Esplicativa CEE : si < (16) > no < (16) >
Studio condotto dal richiedente : si < (16) > no < (16) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che a condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (16) > no < (16) > non richiesto < (16) >

pagina (23)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo degli animali usati per questo studio.
(12) Durata della fase in vita in settimane, mesi o anni (periodo di osservazione durante/post-trattamento).
(13) Per esteso o con abbreviazioni internazionali.
(14) Composizione e dose/volume della formulazione di controllo.
(15) Ambito dei valori, se disponibili.
(16) Contrassegnare come del caso.
(17) Inserire il numero della pagina dei rispettivi rapporti tabulati III.C.210 perchè, in caso di studi combinati di tossicità cronica e cancerogenesi, i rapporti tabulati devono essere presenti in entrambe le sezioni.
(18) Se uno studio comprende più di 4 gruppi sperimentali. si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere combinati si deve eliminare il termine «controllo».
(19) Unità di misura (es. mg/kg).
(20) Quantità somministrata.
(21) Il numero degli animali valutati potrebbe essere inferiore al numero totale, come ad esempio per autolisi, per animali dispersi, etc.
(22) Ulteriori dati riguardanti i metodi, la pianificazione dello studio e i risultati. Per informazioni più estese usare un foglio supplementare.
(23) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.E.210 pag. (5)/ numero (5)	(4)

POTERE ONCOGENO/CANCEROGENO Dati sui tumori

Rif. alla documentazione: Volume: (6) da pag.: (6) a (6) Addendum n. (7)

Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Numero dei tumori in tutti gli animali valutati (a prescindere dalle cause e dalla gravità) Valutazione biometrica : si < (11) > no < (11) >		Frequenza in funzione della dose e del sesso (n)							
		(1) Controllo		(2)		(3)		(4)	
		m	f	m	f	m	f	m	f
Numero degli animali valutati									
Organo	Identificazione del tumore								
(12)	(13)	(14)							

* $p < 0.05$ pagina (15)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Contrassegnare come del caso. Se «no» spiegare il motivo su un foglio aggiuntivo. Se «si» identificare la frequenza dei tumori statisticamente diversi dai controlli ($p < 0.05$) con «*». In questo caso commentare la significatività biologica su un foglio aggiuntivo.
(12) Organo mostrante il tumore primario; metastasi in altri organi devono essere menzionati sotto (13).
(13) Preferibilmente mediante l'identificazione secondo l'ICD-O del OMS (1976) o testo libero.L'identificazione deve essere abbastanza specifica, sì da permettere la differenziazione, es. tra tumori benigni e maligni.
(14) Se il numero degli organi esaminati non è identico al numero degli animali valutati il tumore deve essere indicizzato con una nota esplicativa a piè di tabella, dando il numero degli organi esaminati in questo caso. Queste note devono essere riportate su un foglio supplementare.
(15) Numcrazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.F.110 pag.(5)/ numero (5)	(4)

FARMACODINAMICA Effetti farmacodinamici relativi alle indicazioni proposte (in vivo)

(6)

Rif. alla documentazione: Volume:(7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Principio del test:

(12)

Animali: (13)
Preparazione degli animali: (14)
Prodotto in esame e schema di trattamento: (15)
Prodotto/i di riferimento: (16)
Trattamento dei controlli: (17)
Metodo di valutazione: (18)
Ulteriori dettagli sul metodo:

Risultati:

(19)

Studio condotto dal richiedente: si < (20) > no < (20) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (20) > no < (20) > non richiesto < (20) >

pagina (21)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Principio del test, includendo i criteri di efficacia e la classificazione della procedura come standard, standard modificato o non standard.
(13) Specie, ceppo, peso corporeo e età (se disponibili) all'inizio dello studio, sesso e numero per gruppo.
(14) Es: surrenectomia, castrazione, sensibilizzazione, speciale pretrattamento o allenamento.
(15) Dose per kg, formulazione, volume di somministrazione, velocità di iniezione, via di somministrazione, durata del trattamento, sequenza o frequenza.
(16) Nome del prodotto/i; dose/kg, formulazione, volume di somministrazione, velocità di iniezione, via di somministrazione, durata del trattamento, sequenza o frequenza.
(17) Volume e composizione della formulazione di controllo; se questa è identica a quella usata per il prodotto in esame, indicare «veicolo».
(18) Es. metodo statistico, valutazione descrittiva, punteggio, calcolo di ED_{50}.
(19) Se è necessario un ulteriore spazio usare un foglio supplementare.
(20) Contrassegnare come del caso.
(21) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.F.120 pag.(5)/ numero (5)	(4)

FARMACODINAMICA Effetti farmacodinamici relativi alle indicazioni proposte (in vitro)

(6)

Rif. alla documentazione: Volume:(7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Principio del test:

(12)

Provenienza del materiale biologico:
Pretrattamento del donatore:

Condizioni dell'esperimento in vitro:

Prodotto in esame: (13)
Prodotto/i di riferimento: (14)
Metodo di valutazione: (15)

Risultati:

(16)

Studio condotto dal richiedente: si < (17) > no < (17) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (18)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Principio del test e sua classificazione come procedura standard, standard modificato o non standard. Criteri di efficacia.
(13) Formulazione e concentrazione finale nel sistema biologico (es. mg/ml del mezzo di coltura).
(14) Nome del (dei) prodotto (prodotti): formulazione e concentrazione finale nel sistema biologico (es. mg/ml del mezzo di coltura).
(15) Es. metodo statistico, valutazione descrittiva, calcolo di IC_{50} o EC_{50}.
(16) Se è necessario ulteriore spazio usare un foglio supplementare.
(17) Contrassegnare come del caso.
(18) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.F.210 pag (5) / numero (5)	(4)

FARMACODINAMICA Farmacodinamica generale (in vivo)

(6)

Rif. alla documentazione: Volume: (7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Principio del test:
(12)

Animali: (13)

Preparazione degli animali: (14)
Prodotto in esame e schema di trattamento: (15)
Prodotto/i di riferimento: (16)
Trattamento dei controlli: (17)
Metodo di valutazione: (18)

Ulteriori dettagli sul metodo:

Risultati:

(19)

Studio condotto dal richiedente: si < (20) > no < (20) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (20) > no < (20) > non richiesto < (20) >

pagina (21)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Principio del test; includendo i criteri di efficacia e la classificazione della procedura come standard, standard modificato o non standard.
(13) Specie, ceppo, peso corporeo e età (se disponibili) all'inizio dello studio, sesso e numero per gruppo.
(14) Es: surrenectomia, castrazione, sensibilizzazione, speciale pretrattamento o allenamento.
(15) Dose per kg, formulazione, volume di somministrazione, velocità di iniezione, via di somministrazione, durata del trattamento, sequenza o frequenza.
(16) Nome del (dei) composto (composti); dose/kg, formulazione, volume di somministrazione, durata del trattamento, sequenza o frequenza.
(17) Volume e composizione della formulazione di controllo; se questa è identica a quella usata per il prodotto in esame indicare «veicolo».
(18) Es. metodo statistico, valutazione descrittiva, punteggio, calcolo di ED_{50}.
(19) Se è necessario ulteriore spazio, usare un foglio supplementare.
(20) Contrassegnare come del caso.
(21) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.F.220 pag. (5)/numero (5)	(4)

FARMACODINAMICA Farmacodinamica generale (in vitro)

(6)

Rif. alla documentazione: Volume:(7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)

Data del rapporto:(9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Principio del test:

(12)

Provenienza del materiale biologico:
Pretrattamento del donatore:

Condizioni dell'esperimento in vitro:

Prodotto in esame: (13)
Prodotto/i di riferimento: (14)
Metodo di valutazione: (15)

Risultati:

(16)

Studio condotto dal richiedente: si < (17) > no < (17) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (18)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Principio del test e classificazione della procedura come standard, standard modificata o non standard. Criteri di efficacia.
(13) Formulazione e concentrazione finale nel sistema biologico (es. mg/ml del mezzo di coltura).
(14) Nome del composto/i : formulazione e concentrazione finale nel sistema biologico (es. mg/ml del mezzo di coltura).
(15) Es. metodo statistico, valutazione descrittiva, calcolo di IC_{50} o EC_{50}.
(16) Se è necessario ulteriore spazio usare un foglio supplementare.
(17) Contrassegnare come del caso.
(18) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.F.310 pag. (5)/ numero (5)	(4)

PARMACODINAMICA Interazioni tra farmaci (in vivo)
(6)

Rif. alla documentazione: Volume:(7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Principio del test:
(12)

Animali: (13)
Preparazione degli animali: (14)
Prodotto in esame e schema di trattamento: (15)
Prodotto/i di riferimento: (16)
Trattamento dei controlli: (17)
Metodo di valutazione: (18)

Ulteriori dettagli sul metodo:

Risultati:

(19)

Studio condotto dal richiedente: si < (20) > no < (20) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (20) > no < (20) > non richiesto < (20) >

pagina (21)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Principio del test, includendo i criteri di efficacia e la classificazione della procedura come standard, standard modificato o non standard.
(13) Specie, ceppo, peso corporeo e età (se disponibili) all'inizio dello studio, sesso e numero per gruppo.
(14) Es: surrenectomia, castrazione, sensibilizzazione, pretrattamento o allenamento speciali.
(15) Dose per kg, formulazione, volume di somministrazione, velocità di iniezione, via di somministrazione, durata del trattamento, sequenza o frequenza.
(16) Nome del (dei) composto (composti); dose/kg, formulazione, volume di somministrazione, durata del trattamento, sequenza o frequenza.
(17) Volume c composizione della formulazione di controllo; se questa è identica a quella usata per il prodotto in esame, indicare «veicolo».
(18) Es. metodo statistico, valutazione descrittiva, punteggio, calcolo di ED_{50}.
(19) Se è necessario un ulteriore spazio usare un foglio supplementare.
(20) Contrassegnare come del caso.
(21) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.F.320 pag. (5)/ numero (5)	(4)

FARMACODINAMICA Interazioni tra farmaci (in vitro)

(6)

Rif. alla documentazione: Volume: (7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Principio del test:
(12)

Provenienza del materiale biologico:
Pretrattamento del donatore:

Condizioni dell'esperimento in vitro:

Prodotto in esame: (13)
Prodotto/i di riferimento: (14)
Metodo di valutazione: (15)

Risultati:

(16)

Studio condotto dal richiedente: si < (17) > no < (17) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (17) > no < (17) > non richiesto < (17) >

pagina (18)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo di test.
(7) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Principio del test e sua classificazione come procedura standard, standard modificato o non standard. Criteri di efficacia.
(13) Formulazione e concentrazione finale nel sistema di trattamento (es. mg/ml del mezzo di coltura).
(14) Nome del (dei) prodotto (prodotti): formulazione e concentrazione finale nel sistema biologico (es. mg/ml del mezzo di coltura).
(15) Es. metodo statistico, valutazione descrittiva, calcolo di IC_{50} o EC_{50}.
(16) Se è necessario ulteriore spazio usare un foglio supplementare.
(17) Contrassegnare come del caso.
(18) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Istruzioni generali riferite al Rapporto Tabulato III.G

In questa prima parte del rapporto tabulato ci si puo riferire a diversi studi. D'altra parte i dati risultanti da uno studio possono essere citati in differenti rapporti tabulati.

Di regola in un rapporto tabulato i dati devono riferirsi solo a una via di somministrazione, a un sesso e a un metodo analitico, mentre i diversi livelli di dose possono essere tabulati congiuntamente secondo lo spazio disponibile.

Generalmente, non a tutte le domande si può dare risposta tramite il rapporto tabulato.

Un «foglio supplementare al rapporto tabulato III.G» deve contenere una valutazione della esposizione totale sistemica giornaliera degli animali usati nei test tossicologici in confronto con l'esposizione presunta per pazienti ai quali venga somministrata la dose terapeutica proposta.

Questo confronto può essere fatto sotto forma di testo libero o, preferibilmente, mediante una tabella di farmacocinetica comparativa.

In ogni caso bisogna indicare il metodo usato, la natura delle sostanze misurate (radioattività, sostanza tal quale, suoi metaboliti) e il tipo di studio (somministrazione singola, somministrazione ripetuta).

Parametri appropriati dovrebbero includere le AUC normalizzate in base alla dose, e i valori C_{max} con i tempi di emivita per l'eliminazione.

L'esposizione sistemica al farmaco può anche essere espressa come rapporto nei confronti dell'uomo (considerato come unità).

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.6.110 pag.(5)/ numero (5)	(4)

FARMACOCINETICA Farmacocinetica dopo somministrazione singola

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:
n. di animali/sesso/dose:
somministrazione: (11)
formulazione:(12)
metodo analitico: (13)
nuclide: (14)
radioattività specifica: (15)
sostanze analizzate : (16)
dosaggio :< (17) >

(18)

Plasma/sangue:
C max < > : (20)
T max < > : (21)
AUC (0 -) < (19) > : (22)
AUC (0 - ∞) < > : (23)
CL/f < > : (24)
T 1/2 lambda i - z : (25)
Legame % (26)

Escrezione, recupero:
% nell'urina (0 - 24 h) : (27)
% nell'urina (0 -) : (28)
% nelle feci (0 -) : (28)
% nella carcassa (escludendo GIT;t) : (28)
% altri (0 - , risp. t) : (29)
recupero: (30)
T 1/2 R lambda i - z: (31)
CL R : (32)

Ulteriori parametri:
Grado di assorbimento (%) : (33)
Biodisponibilità assoluta (%): (34)

Ulteriori informazioni:

(35)

Studio condotto dal richiedente: si < (36) > no < (36) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (36) > no < (36) > non richiesto < (36) >

pagina (37)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno o anni nei quali sono stati condotti gli esperimenti riportati nei documenti di cui al punto (8) e (9).
(11) Per esteso o con abbreviazioni internazionali. Per ogni via di somministrazione va usato un separato rapporto tabulato.
(12) Formulazione, es. sospensione acquosa, soluzione alcolica, capsule ecc. Per preparazioni liquide la concentrazione, per le semisolide il contenuto in % e per le solide l'ammontare di prodotto/unità.
(13) Metodo analitico usando abbreviazioni quando possibile (LSC, TLC, GC, HPLC, ecc.): Indicare se il metodo usato era specifico o no per il prodotto somministrato. Se due o più metodi vengono usati sugli stessi campioni, usare rapporti tabulati separati, per documentare i diversi insiemi di dati.
(14) Isotopi radioattivi es. ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P.
(15) Radioattività specifica usata nella sperimentazione (Es. Bq/unità di massa).
(16) Specificare la radioattività del farmaco, del metabolita o totale.
(17) Unità di misura (es. mg/kg).
(18) Struttura chimica; indicare con asterisco la sede di marcatura.
(19) Specificare le unità di misura.
(20) Concentrazione massima.
(21) Tempo di C_{max} dopo la somministrazione; indicare quando il T_{max} era il primo punto saggiato.
(22) Area sotto la curva (AUC) del livello plasmatico (ematico) nel tempo, fino a un tempo preselezionato o fino all'ultima misurazione. Indicare questo tempo. Indicare sotto (35) metodi di calcolo usati diversi dalla regola trapezoidale.
(23) Quando possibile, estrapolare l'AUC fino all'infinito. Specificare sotto (35), se sono state impiegate formule diverse rispetto a $AUC_0 = AUC_{0-t} + C_t/k_e$.
(24) Clearance (dose/AUC); riferire a 1 kg di peso corporeo se possibile; indicare al punto (35) se un altro metodo di calcolo è stato usato. Per somministrazione parenterale, la dose somministrata è l'unità (24). È facoltativo per somministrazioni diverse dalla parenterale. Specificare al punto (35) se Cl corrisponde alla Clearance totale o metabolica.
(25) Tempo di dimezzamento (t 1/2) delle diverse (i - z) fasi di eliminazione. Indicare approssimativamente i periodi di tempo per i quali sono stati calcolati i tempi di dimezzamento indicati al punto (35).
(26) Indicare il % del farmaco legato alle proteine plasmatiche o seriche e indicare la concentrazione (o il suo range) alla quale l'analisi è stata condotta. Il metodo usato può essere indicato al punto (35).
(27-28) % significa percentuale della dose somministrata, t la fine del periodo di raccolta; il contenuto del GIT (tratto gastro intestinale) non deve essere aggiunto al residuo della carcassa.
(29) Specificare altri campioni che contribuiscono al recupero totale (es. residui nella gabbia, lavaggio della gabbia, GIT, ecc.) ed indicare i valori.
(30) Recupero totale della dose somministrata come somma di (28) - (29).
(31) Tempo/i di dimezzamento dell'escrezione renale (R). Quando possibile indicare il tempo di dimezzamento per il quale la maggior parte dell'escrezione renale è avvenuta.
(32) Clearance renale del farmaco o di uno specifico metabolita.
(33) Percento della dose assorbita.
(34) Percento della dose presente nel sistema come farmaco immodificato.
(35) Spazio per chiarimenti metodologici od altro. Se necessario usare un foglio supplementare.
(36) Contrassegnare come del caso.
(37) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i moduli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.6.210 pag.(5)/ numero (5)	(4)

FARMACOCINETICA Farmacocinetica dopo somministrazioni ripetute

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:
n. di animali/sesso/dose:
dosaggio < (11) >. :
somministrazione : (12)
somministrazioni/giorno: (13)
durata del trattamento: (14)
formulazione: (15)
metodo analitico: (16)
nuclide: (17)
radioattività specifica: (18)

Plasma/sangue:
C ss min < > : (20)
C ss max < (19) > : (21)
AUC ss tau < > : (22)
CL/f < > : (23)
T 1/2 lamda i - z : (24)
Fattore di accumulo: (25)
Induzione enzimatica: si <(26)> no <(26)>

Escrezione, recupero
% nell'urina (0 -) : (27)
% nelle feci (0 -) : (27)
T 1/2 R lamda i - z : (28)

Ulteriori informazioni :

(29)

Studio condotto dal richiedente: si < (30) no < (30) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (30) no < (30) > non richiesto < (30) >

pagina (31)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno o anni nei quali sono stati fatti gli esperimenti riportati nei documenti di cui ai punti (8) (9).
(11) Unità di misura (es. mg/kg).
(12) Per esteso o con abbreviazioni internazionali. Per ogni via di somministrazione impiegare una tabulazione riassuntiva separata.
(13) Numero e intervallo di tempo (ore) dei trattamenti al giorno.
(14) Trattamento in giorni.
(15) Formulazione, es. sospensione acquosa, soluzione alcolica, capsule ecc. Per preparazioni liquide la concentrazione, per le semisolide il contenuto in % e per le solide l'ammontare di farmaco/unità.
(16) Metodo analitico, usando abbreviazioni quando possibile (LSC, TLC, GC, HPLC, ecc.). Indicare se il metodo usato era specifico o non per il prodotto somministrato. Se due o più metodi sono stati usati per gli stessi campioni, usare tabelle separate per documentare i diversi insiemi di dati.
(17) Isotopi radioattivi (es. ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P).
(18) Radioattività specifica usata nell'esperimentazione.
(19) Specificare l'unità di misura.
(20) C_{ss} min corrisponde al livello allo stato stazionario.
(21) C_{ss} max corrisponde al massimo livello allo stato stazionario.
(22) AUC_{ss} corrisponde all'area sotto la curva del livello ematico (plasmatico) ai vari tempi tra due consecutive somministrazioni allo stato stazionario (tau).
(23) Clearance (dose/AUC); riferita a 1 kg di peso corporeo, se possibile. Indicare al punto (29) se un diverso metodo di calcolo è stato usato. Per le somministrazioni parenterale, la dose somministrata è l'unità. Il punto (23) è facoltativo per somministrazioni diverse da quella parenterale. Specificare al punto (29) se Cl è equivalente alla Clearance totale o metabolica.
(24) Tempi di dimezzamento di diverse (i - z) fasi di eliminazione dopo l'ultimo trattamento. Indicare al punto (29) approssimativamente gli intervalli di tempo nei quali le emivite sono state calcolate.
(25) Dare il valore e specificare ulteriormente il parametro usato al punto (29).
(26) Segni di induzione enzimatica dopo ripetuti trattamenti. Contrassegnare come del caso.
(27) Percentuale di dose recuperata nelle urine e feci durante l'intervallo tra trattamento (dose singola) e tutto il periodo di raccolta (dose totale).
(28) Emivita dell'escrezione renale (R) dopo l'ultimo trattamento.
(29) Spazio per chiarimenti metodologici o altro; se è necessario ulteriore spazio usare fogli supplementari.
(30) Contrassegnare come del caso.
(31) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.6.310 pag.(5)/ numero (5)	(4)

FARMACOCINETICA Distribuzione

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:
n. di animali/sesso
dosaggio < (11) > :
via di somministrazione: (12)
somministrazioni/giorno: (13)
durata del trattamento: (14)
formulazione: (15)
metodi analitici: (16)
nuclide: (17)
radioattività specifica: (18)

Analisi diretta (quantitativa): vedi supplemento (III.6.311)
Autoradiografia (qualitativa) (19)

Tempo	Organi o tessuti in ordine di concentrazione decrescente
t 1 =	
t 2 =	
t 3 =	
t 4 =	
t 5 =	
t 6 =	
t 7 =	

Osservazioni particolari (qualitative) (20)

Tempo	evidente	lieve	non rilevabile	non esaminato
Barriera emato/encefalica				
Barriera placentale				
Secrezione attraverso la mucosa gastrica				

Altre osservazioni: vedi foglio supplementare (21)

Studio condotto dal richiedente: si < (22) > no < (22) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (22) > no < (22) > non richiesto < (22) >
pagina (23)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno o anni nei quali sono stati condotti gli studi riportati nei documenti di cui ai punti (8) e (9).
(11) Unità di misura (es. mg/kg).
(12) Abbreviazioni internazionalmente accettate o per esteso. Per ogni via di somministrazione una separata tavola riassuntiva deve essere approntata.
(13) Numero e intervallo di tempo (ore) dei trattamenti al giorno.
(14) Trattamento in giorni.
(15) Formulazione, esempio: sospensione acquosa, soluzione alcoolica, capsule, ecc. Per la formulazione liquida indicare la concentrazione, per le semisolide il contenuto percentuale e per quelle solide il quantitativo di prodotto/unità.
(16) Metodo analitico indicato mediante abbreviazioni quando possibile (LSC, TLC, GC, HPLC, ecc.). Indicare se il metodo usato era specifico o no per il prodotto somministrato. Se due o più metodi sono stati usati sugli stessi campioni, utilizzare tavole riassuntive separate per documentare i diversi insiemi dei dati.
(17) Isotopi radioattivi (es: ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P).
(18) Radioattività specifica usata nell'esperimento.
(19) Autoradiografia «whole body» per i piccoli animali di laboratorio ed autoradiografia di organi o tessuti per gli animali più grandi. Specificare t_1 - t_7 come tempi dopo la singola (ultima) somministrazione e indicare il numero di animali (organi, tessuti) valutati. Usare > per differenze modesta e > > per differenze marcate. Quando vengono usati abbreviazioni o codici è necessario indicare la chiave di lettura su foglio separato. Indicare soltanto gli organi e i tessuti principali.
(20) Indicare come del caso (evidente, lieve, non riscontrato, non ricercato) il ritrovamento di prodotto marcato nel cervello (o nel midollo spinale) o nella placenta o l'escrezione di prodotto radioattivo tramite la mucosa gastrica.
(21) Usare un foglio supplementare per ulteriori osservazioni come il legame alla melanina, la distribuzione nei feti, ecc.
(22) Contrassegnare come del caso.
(23) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.6.311 pag. (5) / numero (5)	(4)

FARMACOCINETICA distribuzione (foglio supplementare)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag :(6) a (6) Addendum n. (7)

Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Distribuzione nei tessuti e organi in dipendenza dal tempo:
Numero di (11) animali/tempo
Tempi esaminati (12)

Organo o tessuto	Ct1 ((13))	Ct2 ((13))	Cx/C pl.	t 1/2 ((13))
Plasma (14)	(15)	(15)	(16)	(17)

Ct1 corrisponde a (18) h dopo la somministrazione
Ct2 corrisponde a (18) h dopo la somministrazione - ultima misurazione

I seguenti organi e tessuti sono stati analizzati, ma non elencati nella tabella di cui sopra:

(19)

pagina (20)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nomc prccedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo particolare tipo di studio.
(6) Riferimento al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno o anni nei quali sono stati condotti gli studi riportati nei documenti di cui ai punti (8) e (9).
(11) Numero degli animali impiegati.
(12) Indicare tutti i tempi dopo la singola o l'ultima (nel caso di somministrazioni ripetute) somministrazione, sui quali le analisi sono state fatte.
(13) Unità di misura.
(14) I dati sul plasma sono obbligatori.
(15) Concentrazioni a due tempi di misurazione (Ct_1 ; Ct_2).
(16) Rapporto di concentrazione nel rispettivo organo o tessuto (Cx) e concentrazione plasmatica (C pl.) all'ultimo tempo di misurazione.
(17) Emivita di eliminazione tissutale o di organo sia calcolata su due punti (Ct_1 ; Ct_2) o su più punti, se disponibili.
(18) Inserire il tempo.
(19) Dal momento che la tabella deve contenere solo i più importanti (alti livelli) o i più interessanti (lento rilascio, ghiandole endocrine) organi e tessuti, per completezza possono essere indicati altri organi e tessuti analizzati ma non riportati nella tabella.
(20) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.6.410 pag.(5)/ numero (5)	(4)

FARMACOCINETICA Biotrasformazione

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:
n. di animali/sesso:
dosaggio < (11) > :
via di somministrazione: (12)
somministrazioni/giorno: (13)

durata del trattamento: (14)
formulazione : (15)
nuclide: (16)
radioattività specifica:(17)

Campioni esaminati (pool) (18)

	Tempo o periodo di campionamento (19)	% della dose nel campione	recupero totale (%)
Plasma		(21)	
Urine			(22)
Feci			
Bile			
Altri			

Altri: (20)

Profilo metabolico (strutture (proposte) vedi foglio supplementare) (23) (24)

(25) Campione	0	metaboliti (M) o picchi (P) in %												(26)
Plasma														
Urine														
Feci														
Bile														
Altri														

Ulteriori informazioni:

(27)

Studio condotto dal richiedente: si < (28) > no < (28) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:
Studio condotto in accordo con le BPL: si < (28) > no < (28) > non richiesto < (28) >

pagina (29)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno o anni delle sperimentazioni documentate nel rapporto(i).
(11) Unità di misura (es. mg/kg).
(12) Abbreviazioni internazionalmente accettate o per esteso. Per ogni via di somministrazione deve essere approntato un rapporto tabulato a parte.
(13) Numero e intervallo di tempo (ore) dei trattamenti al giorno.
(14) Trattamento in giorni.
(15) Formulazione, es: sospensione acquosa, soluzione alcoolica, capsule, ecc. Per le preparazioni liquide indicare la concentrazione; per le semisolide il % del contenuto e per le solide la quantità di prodotto/unità.
(16) Isotopi radioattivi (es. ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P).
(17) Radioattività specifica usata nell'esperimento.
(18) Tabella di campioni biologici esaminati. Se c'è più di un campione nella documentazione originale selezionare pool adeguati.
(19) Specificare il rispettivo pool mediante l'indicazione dei tempi di prelievo (plasma) o dei periodi di raccolta (urine, feci, bile, altri vedi (20) dei campioni usati per formare il pool.
(20) Specificare.
(21) Percentuale di dose nel campione esaminato o percentuale di dose per il volume totale di plasma dell'animale.
(22) Indicare la parte approssimativa della dose cui si riferisce il pool o dovrebbe riferirsi in caso di escrezione infinita. I dati di base per la stima possono essere presi da un altro studio (dose singola o bassa).
(23) Quantificazione del profilo metabolico nei pool sovramenzionati.
(24) Usare un foglio supplementare per documentare i metaboliti, la via metabolica o lo schema di biotrasformazione.
(25) Riferimento ai campioni come menzionata o nella tabella di cui sopra.
(26) Usare M per metabolita, P per picco di separazione cromatografica. Assegnare i numeri a M/P ed inserire il valore percentuale. Usare fasce del 5/10% per numerare. 0 (zero) significa sostanza non modificata (prima colonna).
(27) Spazio per spiegazioni metodologiche o altro; se è necessario ulteriore spazio usare fogli supplementari.
(28) Contrassegnare come del caso.
(29) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.6.411 pag. (5) numero (5)	(4)

FARMACOCINETICA Biotrasformazione (modulo aggiuntivo)

Rif. alla documentazione: Volume:(6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)

Data del rapporto: (8) numero: (9) Periodo di studio (anni): (10) - (10)

Formula (o formula proposta) dei metaboliti (formula molecolare o di struttura)

(11)

pagina (12)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo particolare tipo di studio.
(6) Riferimento al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» in caso di presentazione della domanda, apporre il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno o anni nei quali sono stati eseguiti gli esperimenti riportati nei documenti di cui ai punti (8) e (9).
(11) Struttura (anche proposta) dei metaboliti identificati nelle rispettive specie e loro numerazione (M1 - M 15). Se la via metabolica o lo schema di biotrasformazione possono essere presentati, indicare tra parentesi gli intermedi ipotizzati.
(12) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.H.110 pag. (5)/ numero (5)	(4)

STUDI DI TOLLERANZA LOCALE (tossicità)

Rif. alla documentazione: Volume: (6) da pag.:(6) a (6) Addendum n. (7)
Data del rapporto: (8) numero: (9) periodo di studio (anni): (10) - (10)

Specie/ceppo:

Numero degli animali: (11)

Via di somministrazione: (12)

Formulazione del prodotto in esame e concentrazione

Trattamento dei controlli: (13)

Istologia: si <(14)> no <(14)>

Gruppo sperimentale (15)		(1) Controllo		(2)		(3)		(4)	
Sesso (m/f)		m	f	m	f	m	f	m	f
n.degli animali									
Prodotto o veicolo	volume (ml)	(16)	(16)						
	peso <(17)>	(16)	(16)						

Riassunto dei punti salienti:

Studi condotti dallo sperimentatore : si <(14)> no <(14)>
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si <(14)> no <(14)> non richiesto <(14)>

Pagina (18)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (7) devono riportare questo numero.
(5) Rispettive pagine e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Riferimenti al volume e alla pagina di ogni singolo rapporto.
(7) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(8) Data di compilazione del rapporto.
(9) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(10) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(11) Numero complessivo degli animali usati nello studio.
(12) Per esteso o con abbreviazioni internazionali.
(13) Composizione della formulazione di controllo.
(14) Segnare come indicato.
(15) Se uno studio comprende più di 4 gruppi sperimentali, si deve usare un secondo foglio dello stesso tipo per registrare i gruppi aggiuntivi. In questo caso i numeri del gruppo stampati devono essere cambiati e si deve eliminare il termine «controllo».
(16) Quantità somministrata.
(17) Unità somministrate (es. mg).
(18) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

Nome della Ditta (1) Nome della specialità medicinale (2) Nome del principio attivo (3)	Rapporto tabulato cfr. III.Q.110 pag. (5)/ numero (5)	(4)

STUDI DI TOSSICITA' SPECIALE Immunostimolazione (6)

Rif. alla documentazione: Volume: (7) da pag.:(7) a (7) Addendum n. (8)
Data del rapporto: (9) numero: (10) periodo di studio (anni): (11) - (11)

Specie/ceppo:	n. di animali: (12)

Procedura	via di somministrazione;sede	giorno	veicolo
Prima sensibilizzazione Seconda sensibilizzaz. Prima stimolazione Seconda stimolazione Ristimolazione	(13)		(14)

Gruppo sperimentale	Controllo		Gruppo in esame	
	Concentraz. del prodotto	n. di applicazioni e ml./applicazione	concentrazione del prodotto	n. di applicazioni e ml./applicazione
Prima sensibilizzazione Seconda sensibilizzaz. Prima stimolazione Seconda stimolazione Ristimolazione				
Sesso (m/f)	m	f	m	f
Numero degli animali analizzati				

Animali con reazione positiva		Controllo	Gruppo in esame
	1.stimol. (24h) 1.stimol. (48h)		
	2.stimol. (24h)		
	ristimol. (24h) ristimol. (48h)		

Riassunto di punti salienti:

Studi condotti dal richiedente: si < (15) > no < (15) >
Se "no", indicare il nome e l'indirizzo dell'istituto che ha condotto lo studio:

Studio condotto in accordo con le BPL: si < (15) > no < (15) > non richiesto < (15) >

pagina (16)

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (8) devono riportare questo numero.
(5) Rispettive pagine e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo tipo di studio.
(6) Tipo del test.
(7) Riferimenti al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(8) Inserire «0» o «—» nel caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'addendum.
(9) Data di compilazione del rapporto.
(10) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(11) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(12) Numero complessivo degli animali usati per lo studio.
(13) Per esteso o con abbreviazioni internazionali.
(14) Composizione della formulazione di controllo.
(15) Segnare come del caso.
(16) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

(1) Nome della Ditta.
(2) Nome commerciale, anche proposto; in caso di cambiamento, indicare il nome precedente tra parentesi.
(3) I.N.N. proposto o raccomandato, o nome chimico.
(4) Inserire la lettera e il numero relativi al tipo di studio (es. A.110).
(5) Rispettiva pagina e numero totale dei rapporti tabulati che si riferiscono a questo particolare tipo di studio.
(6) Ad uso dell'Autorità nazionale; tutti i successivi addendum di questa domanda (cfr. (9) devono riportare questo numero.
(7) Inserire il titolo del tipo di studio (es.«tossicità per somministrazione unica»).
(8) Riferimento al volume e alla pagina per ogni singolo rapporto.
(9) Inserire «0» o «—» in caso di presentazione della domanda, oppure il numero progressivo dell'Addendum.
(10) Data di compilazione del rapporto.
(11) Numero di rapporto del richiedente, se disponibile.
(12) Anno di inizio e fine della fase sperimentale.
(13) Informazioni aggiuntive relative ai dati riportati nel rapporto tabulato.
(14) Numerazione delle pagine dei rapporti tabulati, includendo i fogli supplementari.

IV. RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE CLINICA

INTRODUZIONE

La relazione dell'esperto clinico deve essere preceduta da un profilo del prodotto (vedere pag. 42).
La relazione deve contenere una valutazione critica della metodologia, dei risultati e delle conclusioni di tutti gli studi nel seguente ordine:

1. Definizione del problema
2. Farmacologia clinica
3. Sperimentazione clinica - efficacia
   - sicurezza
4. Farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio
5. Altre informazioni
6. Conclusioni
7. Riferimenti bibliografici
8. Informazioni sull'esperto clinico.

Nel testo, l'uso di grafici e tabelle concise può facilitare la comprensione.

Alla relazione dell'esperto completa delle tabelle riepilogative, possono essere aggiunti riassunti in forma discorsiva o tabulare. Il modello delle tabelle riepilogative da utilizzare è riportato a pag. 176 e seguenti.

L'uso di questi modelli facilita una presentazione chiara e ordinata dei dati. Il modello può essere tuttavia adattato a casi particolari estendendo o riducendo le sezioni, aggiungendone o togliendone altre di non rilevante importanza. In alternativa a queste tabelle se ne possono utilizzare altre, ma la loro intestazione deve mantenere la stessa struttura, cioè:

Nome della ditta: *Nome della specialità medicinale:* *Nome del principio attivo:*	*Tabella riassuntiva relativa alla Parte . . . della documentazione*	*(spazio riservato alla Autorità Nazionale)*

Il modello delle tabelle riportate come esempio (pag. 176) può non essere adatto per gli studi di farmacologia clinica. Il richiedente può tuttavia adattare appropriatamente lo schema. Non è stato proposto un modello di tabella per la presentazione dei dati di sicurezza; il richiedente può fornire appropriate tabelle che presentino chiaramente questi dati.

Devono essere fatti precisi riferimenti al volume e alla pagina degli studi specifici o di altre pertinenti informazioni contenute nelle tabelle e nella documentazione della parte IV.

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA

La definizione del problema deve accentrarsi particolarmente sulla pratica clinica e deve dare tutte le informazioni utili sui diversi trattamenti che possono essere presi in considerazione nella patologia in questione e sul contributo che la specialità medicinale può fornire, con richiamo alle indicazioni terapeutiche proposte e al dosaggio.

FARMACOLOGIA CLINICA (Parte IV A)

FARMACODINAMICA

a) Dati

Tutti i dati importanti devono essere riepilogati e/o presentati sotto forma di tabelle.
In particolare la documentazione deve comprendere:

— caratteristiche della popolazione studiata;
— descrizione e validazione dei metodi sperimentali;
— risultati clinici e di laboratorio in funzione della dose e/o della concentrazione che sono pertinenti all'efficacia terapeutica e alla sicurezza.

L'uso di grafici può facilitare una chiara presentazione dei dati.

b) Commenti

La discussione comprendente anche la pertinenza dei metodi sperimentali deve includere:

— l'azione farmacodinamica *correlata* all'effetto terapeutico, comprendente:
  — relazione dose-risposta (intensità, durata)
  — dose ottimale e condizioni di somministrazione
  — meccanismo d'azione

— le azioni farmacodinamiche *non correlate* all'effetto terapeutico.

Devono essere discussi gli effetti sui diversi organi o sulle funzioni fisiologiche; devono essere valutati gli effetti indesiderati osservati (compresi quelli riscontrati durante la prima somministrazione all'uomo in Fase I) sia quelli in funzione della dose sia quelli che possono essere previsti sulla base delle proprietà farmacodinamiche dimostrate.

FARMACOCINETICA

Farmacocinetica del(i) principio(i) attivo(i)

La relazione deve fornire il profilo farmacocinetico e i parametri ottenuti con il(i) principio(i) attivo(i) e, dove pertinente, con i metaboliti attivi.

a) I risultati devono essere presentati in relazione alle popolazioni studiate:

— volontari sani
— pazienti pertinenti alle indicazioni terapeutiche (particolarmente con la concentrazione ematica/plasmatica raggiunta allo stato stazionario)
— pazienti a rischio elevato per ragioni fisiologiche (bambini, anziani), o per ragioni patologiche come danni renali, insufficienza epatica,

b) La relazione deve comprendere le caratteristiche farmacocinetiche:

Assorbimento (tasso e grado) e se del caso, l'influenza del cibo.
Distribuzione, compreso il legame con le proteine plasmatiche e i volumi di distribuzione.
Metabolismo, compresi i risultati riguardanti il possibile polimorfismo genetico, la formazione di metaboliti attivi e inattivi.
Escrezione della sostanza immodificata e/o dei suoi metaboliti.

Devono essere valutati i parametri relativi alla velocità e alla via di eliminazione (emivita di eliminazione, «clearance» parziale e totale).

c) I commenti devono mettere in evidenza:

ı) Gli aspetti clinicamente significativi come: l'ampiezza delle variazioni inter/intra individuali, la non linearità, ı modelli compartimentali, la diffusione nei fluidi e nei tessuti bersaglio per le indicazioni (liquido cerebro spinale, liquido sinoviale. ecc.), l'accumulo, il ruolo dei metaboliti nell'attività clinica, l'induzione di enzimi epatici, ecc.

ıı) L'implicazione dei dati di cinetica per quanto riguarda la posologia in condizioni di uso normale e in pazienti ad alto rischio.

ııı) Le possibili interazioni tra i componenti di una associazione fissa.

ıv) Le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nella documentazione preclinica.

Attività in vivo delle forme farmaceutiche

Biodisponibilità/bioequivalenza

Devono essere valutati i risultati farmacocinetici (C_{max}, t_{max}, A.U.C.,) relativi al confronto tra le formulazioni usate nello sviluppo clinico e, in particolare, quelle proposte per il commercio; i relativi dati devono essere presentati otto forma di tabelle e/o grafici.

Le conclusioni si devono basare su un'appropriata analisi statistica e l'interpretazione deve tener conto dei risultati egli studi sulla velocità di dissoluzione.

Assorbimento sistemico delle forme farmaceutiche non per uso sistemico

Devono essere riepilogati gli studi e i risultati dei livelli ematici/plasmatici, urinari o fecali e presentati come escritto sopra. Deve essere discusso il significato clinico dell'assorbimento sistemico, con riferimento ai possibili effetti ollaterali.

Interazioni

Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere descritto e discusso, particolarmente dal punto di vista linico, se esistono interazioni farmacodinamiche e/o farmacocinetiche tra la sostanza e altri farmaci o sostanze come lcool, caffeina, nicotina, che si possono probabilmente assumere simultaneamente, o se tali interazioni sono possibili. evono essere fornite considerazioni sui risultati ottenuti in farmacologia clinica e nella documentazione clinica.

OCUMENTAZIONE CLINICA (PARTE IV B)

Il riassunto dei risultati e la valutazione critica devono dare un quadro chiaro dell'efficacia terapeutica, della ıcurezza e delle altre caratteristiche terapeutiche.

esentazione di tutti gli studi sotto forma di tabelle

Deve essere fornita una presentazione tabulare di tutte le prove e gli studi clinici. Questa deve contenere le aratteristiche principali delle prove cliniche, quali il titolo dello studio e il Paese in cui è stato condotto, il disegno perimentale, il numero dei pazienti, la posologia e la via di somministrazione, la durata del trattamento, la diagnosi, 'eventuale farmaco di confronto, i criteri e i risultati per la valutazione (modello negli allegati A1, A2 e A3, ag.176 - 178).

Per una migliore comprensione, si raccomanda di presentare separatamente le informazioni relative alle:

prove controllate (suddivise tra placebo e farmaco di confronto),
prove non controllate.

alutazione dei singoli studi

I più importanti e significativi studi devono essere singolarmente riepilogati sotto forma di tabelle (allegato B, ag.179). Nella discussione di questi studi, l'Esperto deve porre in particolare risalto la valutazione delle prove che rniscono una evidenza certa dell'efficacia (studi terapeutici di Fase II) e fornire una giustificazione della posologia.

Le informazioni sia sotto forma discorsiva che tabulare devono facilitare la chiara comprensione di ciascuno dei seguenti aspetti:

— il protocollo (disegno sperimentale, caratteristiche della popolazione studiata, tipo e durata del trattamento, criteri per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, valutazione statistica). Devono essere evidenziate le eventuali deviazioni dal protocollo.

— dati riguardanti

a) i pazienti

— consistenza numerica in relazione alla diagnosi,
— confrontabilità dei gruppi,
— numero dei pazienti per i quali si è avuto uno scostamento dal protocollo e dei soggetti per i quali si è avuta una interruzione dello studio (drop-outs) con le ragioni e gli eventuali trattamenti effettuati,
— osservazioni disponibili per l'analisi dell'efficacia e della sicurezza.

b) l'efficacia terapeutica

I risultati dei parametri di efficacia devono essere presentati in funzione della dose somministrata con la valutazione statistica.
Deve essere discussa la possibilità di errori sistematici (bias) e deve essere dato un giudizio sul significato clinico dei risultati.

c) la sicurezza

Devono essere riepilogati appropriatamente con valutazione statistica i risultati clinici e/o di laboratorio, se pertinenti. Deve essere formulato un giudizio clinico sulla correlazione con il trattamento, sulla frequenza e sulla gravità delle reazioni avverse osservate.

d) la qualità della prova clinica

Devono essere fatti commenti sul controllo della qualità, sulla formulazione del prodotto e sulla conformità con le norme di Buona Pratica Clinica.

DEVONO ESSERE TRATTE CONCLUSIONI SUL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DEL PRODOTTO NELLE INDICAZIONI CONSIDERATE, NELLE CONDIZIONI SPERIMENTALI ADOTTATE.

Analisi globale dell'efficacia

a) Deve essere presentato un riassunto dei dati disponibili:

— numero totale di pazienti e loro caratteristiche
— il loro numero suddiviso per indicazione, gruppo di età, posologia e durata del trattamento;

b) Efficacia e posologia

Devono essere discussi la validità dei criteri di efficacia, i metodi di misurazione, i metodi statistici nonchè la pertinenza degli studi.

Deve essere indicato il numero delle prove che mostrano risultati positivi e negativi, accompagnati da una appropriata spiegazione. Deve essere riferito il numero e la percentuale dei soggetti per i quali si è avuta una interruzione dello studio (drop-outs) per insufficiente efficacia.

Deve essere definita e giustificata la relazione tra efficacia e posologia per ogni indicazione, nei differenti sottogruppi di pazienti, con citazione delle percentuali di successi e di insuccessi. Per i farmaci destinati ad essere somministrati per un lungo periodo è necessario discutere in particolare modo il mantenimento dell'efficacia e la scelta del dosaggio a lungo termine.

Se è possibile migliorare il trattamento per mezzo del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, bisogna includere la documentazione relativa ai limiti di concentrazione plasmatica terapeuticamente ottimale.

Se le interazioni o le incompatibilità fisico-chimiche sono considerate clinicamente significative, deve essere incluso nella Relazione un esame di questi problemi.

c) Valore terapeutico

L'efficacia terapeutica del farmaco studiato deve essere stabilita in confronto ad altre terapie di riferimento. Per le associazioni fisse si deve ugualmente stabilire il valore terapeutico in confronto a ciascun componente usato separatamente; si devono giustificare le dosi e le proporzioni dei componenti.

Si deve dare un resoconto dei vantaggi terapeutici di tale associazione.

Analisi globale della sicurezza

Deve essere effettuata una completa valutazione delle reazioni avverse. Questa deve prendere in considerazione i dati clinici e di laboratorio anormali contenuti negli studi.

Devono essere fatte raccomandazioni sulle condizioni d'uso designate per ridurre l'incidenza delle reazioni avverse (es.: aggiustamento della dose, controindicazioni, precauzioni per l'uso, ecc.).

a) Rassegna della popolazione di pazienti

Deve essere definita la popolazione globale di pazienti studiati. Si deve specificare il numero di pazienti per i quali esiste una adeguata documentazione che permetta la valutazione della sicurezza. Deve essere analizzato in modo appropriato il numero totale dei pazienti suddividendolo in sottogruppi secondo i relativi fattori come l'età, il sesso, la razza, la diagnosi, il dosaggio usato, ecc. Devono essere messi in evidenza i pazienti con un particolare fattore di rischio. Deve essere indicato il numero di pazienti trattati per periodi determinati che vanno dal breve al lungo termine (eventualmente) ed in particolare il numero di pazienti trattati per almeno un anno.

b) Valutazione degli eventi avversi

Deve essere discussa la pertinenza dei differenti studi per la valutazione della sicurezza e la validità dei metodi di valutazione.

Devono essere esaminati gli eventi avversi compresi i valori di laboratorio anormali

— in termini di eventi avversi globali: devono essere presentati il numero assoluto e la frequenza osservata in relazione alla popolazione globale dei pazienti e in relazione ai differenti sottogruppi, evidenziando il numero dei decessi, degli effetti gravi e delle interruzioni dello studio (drop-outs), indicandone le ragioni.

— e in funzione della

— natura: devono essere raggruppati gli effetti dello stesso tipo e analizzati numericamente per distretto corporeo. Il riassunto deve comprendere gli effetti tossici (surdosaggio), il potenziale di dipendenza, i fenomeni di rimbalzo (rebound).

— gravità: bisogna distinguere tra reazioni avverse banali e quelle più importanti che hanno portato a modifiche della posologia, a interruzione del trattamento e/o quelle giudicate gravi o potenzialmente gravi. Devono essere riportati tutti i decessi discutendone tutte le possibili cause.

— causalità: deve essere valutata la relazione delle reazioni avverse con il trattamento; deve essere appropriatamente discusso qualsiasi decesso ed altri effetti gravi che sono correlati al farmaco.

Devono essere discusse le circostanze di comparsa delle reazioni indesiderate in funzione del trattamento (posologia, durata), delle terapie concomitanti e delle caratteristiche dei pazienti (età, sesso, malattie trattate, patologie concomitanti, ecc.). Quando il prodotto è considerato essere la causa della reazione avversa, deve essere discussa, dove e possibile, la relazione con il dosaggio usato e con la durata del trattamento.

c) Valutazione critica

Deve essere effettuata una valutazione critica sulla sicurezza relativa prendendo in considerazione le reazioni avverse riscontrate in relazione a:

— malattia trattata
— altri prodotti studiati e più generalmente altri approcci terapeutici
— particolari caratteristiche dei sottogruppi di pazienti
— dati preclinici di tossicologia e farmacologia.

Devono essere fatte delle raccomandazioni per le condizioni d'uso atte a ridurre l'incidenza delle reazioni avverse (es.: modifiche della posologia, monitoraggio dei livelli ematici/plasmatici, controindicazioni, avvertenze, precauzioni per l'uso, ecc.).

FARMACOVIGILANZA SUCCESSIVA ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Se il prodotto è già in commercio in alcuni Paesi, devono essere riportate le reazioni avverse in rapporto alle quantità consumate in questi Paesi. La discussione dovrà vertere su:
— i metodi di rilevazione e valutazione di queste reazioni avverse
— i risultati: in particolare, deve essere chiaramente dimostrato come i dati di farmacovigilanza completano e/o modificano il profilo di sicurezza e le condizioni d'uso.

ALTRE INFORMAZIONI

Tale sezione è riservata alle informazioni che non rientrano in nessuna delle sezioni precedenti. Bisogna menzionare le sperimentazioni non portate a termine al momento della domanda, descrivendo la loro natura, l'entità, gli obiettivi e le previste date di completamento con i risultati disponibili.

Si devono indicare gli studi interrotti prima del tempo e fornirne i motivi.

CONCLUSIONI

In tale sezione si dovranno discutere i seguenti punti:

a) giustificazione dell'impiego del prodotto (specialmente nel caso di associazioni fisse e di nuove forme farmaceutiche);

b) efficacia;

c) sicurezza, tenendo conto degli studi preclinici di farmacologia e tossicologia.

Devono essere specificate le reazioni avverse, le controindicazioni, le interazioni, le avvertenze e le precauzioni per l'uso. Devono essere descritte le misure da attuarsi in caso di sovradosaggio.

È necessario tenere in considerazione la possibile utilizzazione durante la gravidanza, l'allattamento e il possibile effetto sulla capacità di guidare autoveicoli.

Per quanto riguarda le interazioni, si deve fare accenno alle interazioni clinicamente significative e ad eventuali raccomandazioni per un uso appropriato.

Deve essere anche messo in evidenza l'uso concomitante di altri farmaci studiati durante lo sviluppo clinico, senza significato clinico o che non hanno causato alcuna interazione;

d) posologia proposta (intervallo di dose, età, sesso, durata del trattamento e dose iniziale, ecc.);

e) rapporto rischio/beneficio: il prodotto deve essere giudicato con riguardo alla pratica clinica e ai differenti trattamenti disponibili.

BIBLIOGRAFIA

Deve essere fornito un elenco dei riferimenti bibliografici utilizzati, in aggiunta a quelli contenuti nel dossier, realizzato in accordo alle norme internazionali accettate nella dichiarazione di Vancouver del 1979 su «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» o al sistema usato nel «Chemical Abstracts».

INFORMAZIONI RIGUARDANTI GLI ESPERTI

Dovranno essere brevemente riassunte le qualifiche e l'esperienza dell'esperti (pag. 41).

Sebbene un solo esperto possa assumere la responsabilità della relazione, altri esperti possono contribuire alla sua preparazione in base alla loro esperienza.

DOCUMENTAZIONE
Parte IV
Allegati alla Relazione dell'Esperto
MODELLI PER LA
TABULAZIONE
CONSIGLIATI
POSSIBILITA' DI
USARE MODELLI
ALTERNATIVI
OBBLIGATORIO
RIASSUNTO SCRITTO
FACOLTATIVO
RELAZIONE DELL'ESPERTO
(massimo 25 pagine)

Allegato A 1

Nome della ditta: Nome della specialità medicinale: Principi attivi:			RIASSUNTO DELLE PROVE CLINICHE riferimento alla Parte... della documentazione 1. STUDI CONTROLLATI VS. PLACEBO				(Uso riservato all'Autorità Nazionale)		
Rif. Vol. Pag.	Studio - Ricercatori - Centro coordin. - Centro (i) - Rapporto N.	Disegno sperimentale	Numero di soggetti con età e sesso	Diagnosi + criteri di inclusione	Durata del trattamento	Posologia e via di somministrazione	Criteri di valutazione	Risultati (efficacia)	Reazioni avverse

Nota: ogni studio non deve avere più di 4-5 righe

Allegato A 2

Nome della ditta: Nome della specialità medicinale: Principi attivi:			RIASSUNTO DELLE PROVE CLINICHE riferimento alla Parte.....della documentazione II. STUDI CONTROLLATI VS. FARMACI DI CONFRONTO					(Uso riservato all'Autorità Nazionale)		
Rif. Vol. Pag.	Studio - Ricercatori - Centro coordin. - Centro (i) - Rapporto N.	Disegno sperimentale	Numero di soggetti con età e sesso	Diagnosi + criteri di inclusione	Durata del trattamento	Posologia e via di somministrazione	Farmaco di confr. Posologia e via di sommin.	Criteri di valutazione	Risultati (efficacia)	Reazioni avverse

Nota: ogni studio non deve avere più di 4-5 righe

Allegato A 3

<table>
<tr><td colspan="3">Nome della ditta:
Nome della specialità medicinale:
Principi attivi:</td><td colspan="4">RIASSUNTO DELLE PROVE CLINICHE
riferimento alla Parte...della documentazione

III. STUDI NON CONTROLLATI</td><td colspan="3">(Uso riservato all'Autorità Nazionale)</td></tr>
<tr><td>Rif.
Vol.
Pag.</td><td>Studio
- Ricercatori
- Centro coordin.
- Centro (i)
- Rapporto N.</td><td>Disegno sperimentale</td><td>Numero di soggetti con età e sesso</td><td>Diagnosi + criteri di inclusione</td><td>Durata del trattamento</td><td>Posologia e via di somministrazione</td><td>Criteri di valutazione</td><td>Risultati (efficacia)</td><td>Reazioni avverse</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

Nota: ogni studio non deve avere più di 4-5 righe

Allegato B

<table>
<tr><td colspan="2">NOME DELLA DITTA:

NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE:

PRINCIPI ATTIVI:</td><td colspan="2">tabella del singolo studio riferimento alla Parte...... della documentazione

Volume:

Pagina:</td><td>(uso riservato alla autorità nazionale)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Titolo dello studio:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Ricercatori:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Sede (i) dello studio:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Pubblicazione (riferimenti bibliografici):</td></tr>
<tr><td colspan="3">Periodo dello studio (anni):</td><td colspan="2">Fase clinica</td></tr>
<tr><td colspan="5">Obiettivi:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Metodologia:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Numero di soggetti:
(totale e per ogni
trattamento)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Diagnosi e criteri di
inclusione:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Prodotto, posologia e modalità
di somministrazione, lotto N.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Durata del trattamento:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Farmaco di confronto, posologia
e modalità di somministrazione, lotto N.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Criteri di valutazione:</td></tr>
<tr><td colspan="5">Metodi statistici:</td></tr>
<tr><td colspan="5">RIASSUNTO - CONCLUSIONI
(se necessario può essere utilizzato un foglio supplementare)</td></tr>
</table>

Allegato B

NOME DELLA DITTA: NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE: PRINCIPI ATTIVI:	tabella del singolo studio riferimento alla Parte.... della documentazione Volume : Pagina :	(uso riservato alla autorità nazionale)
RIASSUNTO - CONCLUSIONI: (foglio supplementare)		

(89A2487)

GIUSEPPE MARZIALE, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651356) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

(c.m. 411200891910)

L. 11.000